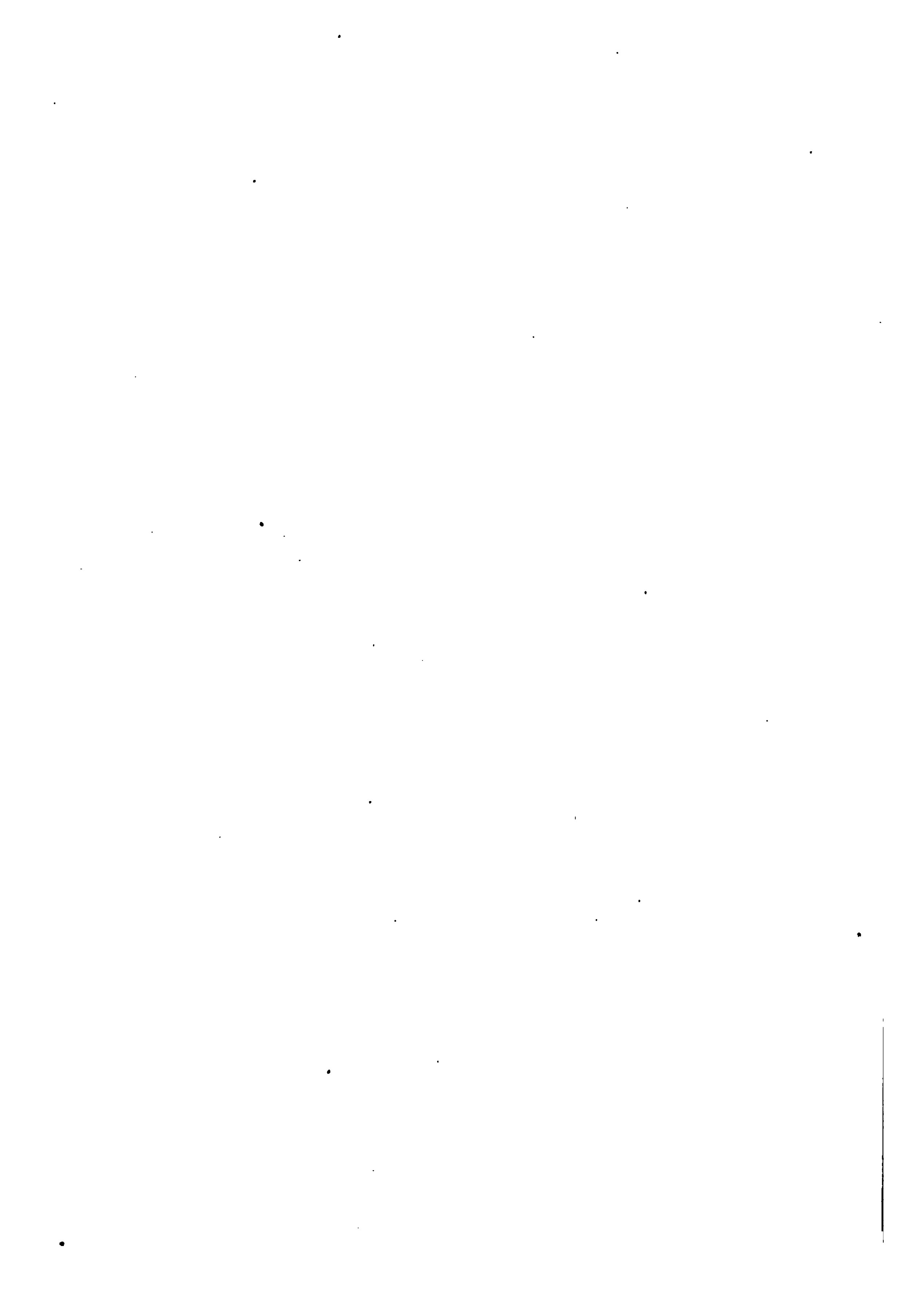






ZEITSCHRIFT

FÜR

BIOLOGIE

VON

C. VOIT,

O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN MÜNCHEN.

NEUE FOLGE: ZWEIUNDZWANZIGSTER BAND.

DER GANZEN REIHE: VIERZIGSTER BAND.

MÜNCHEN UND LEIPZIG

DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.

1900.


BOSTON MEDICAL
MAR 22 1900
LIBRARY.

Inhalt.

Nachruf

WILLY KUEHNE

gewidmet.

Am 10. Juni d. J. ist der Freund, der seit dem Jahre 1883 mit mir die Zeitschrift für Biologie herausgegeben hat, nach längerer Krankheit im Alter von 63 Jahren aus dem Leben geschieden. Seit dem Tode unserer grossen deutschen Physiologen: Emil du Bois-Reymond, Ernst Brücke, Heinrich Helmholtz und Carl Ludwig, ist er einer der verdientesten Physiologen unserer Zeit gewesen; er hat auf den verschiedensten Gebieten die Physiologie mit wichtigen Erkenntnissen bereichert und, wie selten einer, alle Hilfsmittel zur Erforschung der Lebensvorgänge beherrscht und angewendet: das Mikroskop, die Physik, die Chemie und das physiologische Experiment. Dadurch war er einer der wenigen Physiologen, welche gleichmässig die ganze physiologische Wissenschaft überblickten; verschieden von denen, die in einseitiger Weise nur einen Bruchtheil derselben kennen.

Wir haben uns als wissbegierige Jünglinge im Wintersemester 1855—56 in den Instituten der Universität Göttingen, bei Rudolph Wagner und im Wöhler'schen Laboratorium kennen gelernt; er war mitten im Studium der Naturwissenschaften sowie der Anatomie und Physiologie begriffen, und ich wollte mich nach Absolvirung der Medicin noch weiter in der Chemie ausbilden. Jeder, der damals mit ihm zusammentraf, erkannte alsbald, dass aus dem geistesfrischen jungen Manne etwas Bedeutendes sich entwickeln werde, und bald hörte man auch von seinen ersten wissenschaftlichen Erfolgen.

In unabhängiger Lage hatte er das Glück, die richtigen Stätten für die Vollendung seiner Ausbildung auswählen zu können. Er begann bei du Bois-Reymond in Berlin Arbeiten über die Physiologie des Muskels, besonders aber war es der zweijährige Aufenthalt in Paris bei dem grossen Experimentator Claude Bernard, der seinen Blick erweiterte, dann eine Reise nach Wien zu Brücke und Ludwig. Die Berliner Jahre, als chemischer Assistent am pathologischen Institut, brachten ihm die Gelegenheit zu intensiver wissenschaftlicher Thätigkeit und zur Schärfung des Geistes im Umgang mit talentvollen Genossen. Bald stand er als fertiger Physiologe da, angesehen durch bemerkenswerthe Arbeiten, und man suchte ihn an mehreren Universitäten zu gewinnen. Seit 1868 wirkte er als Professor der Physiologie in Amsterdam und seit 1871 als Nachfolger von Helmholtz in Heidelberg, an welchen Orten zahlreiche Schüler sich um den geliebten Lehrer versammelten.

Es waren zumeist Fragen von principieller Bedeutung, die ihn beschäftigten. Mit scharfem Blick wusste er herauszufinden, was zu erforschen eben noth that; aber dann gelang es ihm auch durch seine feine Beobachtungsgabe und die sinnreichsten Versuchsanordnungen die entgegenstehenden Schwierigkeiten zu überwinden und die Fragen ihrer Lösung entgegen zu führen.

Ein Blick über seine grösseren Arbeiten soll uns den Einfluss des Forschers auf die Entwicklung der Physiologie ins Gedächtniss zurückrufen. Es waren vorzüglich drei Probleme, welche ihn in Anspruch nahmen: die Physiologie des Muskels, die Physiologie der Netzhaut des Auges und die Chemie der Verdauung der Eiweissstoffe.

Die Vorgänge im Muskel suchte er von drei Seiten: durch die chemische Untersuchung, durch das Experiment und mit Hilfe des Mikroskops zu erforschen.

Seine Untersuchungen über die Eiweissstoffe im Muskel haben helles Licht über den Zustand des Protoplasmas im lebenden Muskel verbreitet und viel dazu beigetragen, die alte Lehre von dem fibrillären Bau des Muskels zu widerlegen. Durch Auspressen gefrorener Froschmuskeln erhielt er ein alkalisches Muskelplasma, das unter Sauerwerden spontan gerinnt mit Abscheidung eines globulinartigen Eiweissstoffs, des Myosins. Diese Gerinnung des Myosins bewirkt auch die Todtenstarre. Der Muskelinhalt ist also nach ihm nicht fest, sondern eine Flüssigkeit, eine concentrirte Lösung von Eiweissstoffen, in welcher er eine Nematode frei und leicht umherschwimmen sah. Diese Entdeckung musste auf die Anschauungen über die Vorgänge bei der Muskelcontraction umgestaltend einwirken.

Eine grosse Reihe sinnreicher, vielfach modificirter Versuche wurden von ihm über die chemischen Reize des Nerven und des Muskels gemacht in der Absicht, die damals viel discutirte Irritabilitätsfrage des Muskels zu entscheiden, indem er chemische Reize suchte, welche für den Nerven und Muskel sich verschieden verhalten. In der That fand er Agentien, die in grösster Verdünnung noch auf das von ihm entdeckte nervenfreie Ende des durch ihn mit so viel Glück in die Physiologie eingeführten Musculus sartorius vom Frosch reizend wirken, aber erst bei grosser Concentration auf den Nerven, und andere, welche den Muskel heftig erregen, den Nerven jedoch gar nicht. Dadurch war die

Muskelirritabilität bewiesen; wenn auch nach **Hering** die chemische Reizung grösstentheils eine galvanische durch den abgeleiteten Muskelstrom ist, so ändert dies doch nichts an dem verschiedenen Verhalten von Muskel und Nerv gegen chemische Reize. Um die störende galvanische Reizung auszuschliessen, nahm er später als Reizmittel Gase und Dämpfe, von denen die meisten den Muskel erregen, den Nerven jedoch ohne Erregung tödten. — Er zeigte weiterhin, dass die nervenhaltigen Stellen des Sartorius eine nach der Peripherie abnehmende Erregbarkeit besitzen, die nervenfreien Enden eine gleichbleibende; da am curarisirten Muskel dieses Verhalten das nämliche ist, so entnimmt er daraus die Gegenwart von noch erregbaren peripheren Nervenparthien im curarisirten Muskel und die Unbrauchbarkeit des Pfeilgiftes zur Entscheidung der Frage nach der Muskelirritabilität.

In gleicher Weise wie das Muskelprotoplasma prüfte er das Verhalten des Protoplasmas anderer Gebilde gegen äussere Einwirkungen, z. B. das der Amöben, der Rhizopoden und Myxomyceten, der Flimmerhaare, der Zellen der Hornhaut und des Bindegewebes, der Zellen der Staubfädenhaare von Tradescantia. Alle contractilen Gebilde enthalten nach ihm als contractile Substanz die gleiche plasmatische Flüssigkeit.

Die bahnbrechenden Versuche über das Protoplasma und seine Bewegung führten ihn zu den schwierigen mikroskopischen Beobachtungen des Verhaltens der Nervenfasern zu dem Muskelbündel; er trug dadurch wesentlich zu der Kenntniss von dem Eindringen der Nervenfaser in das Innere der Muskelfaser beim Frosch und von den Nervenhügeln und Endplatten bei. Auch wurde von ihm in analoger Weise die Endigung der Nervenfaseräste in den Ausläufern der Hornhautkörperchen beim Frosch und deren Formänderung bei Reiz der Nerven dargethan.

Von grösster Bedeutung sind die umfassenden Arbeiten über das Pankreas und über die Wirkung seines eiweissverdauenden

Fermentes. Der treffende Ausdruck »Enzyme« für die ungeformten Fermente rührt von ihm her. Dem eiweissverdauenden Enzym des Pankreas gab er den allgemein angenommenen Namen »Trypsin«. Er untersuchte dessen Zusammensetzung und zeigte, dass durch dasselbe das Eiweiss bei Ausschluss der Fäulniss zunächst in ein Globulin verwandelt und dann in zwei Eiweissstoffe, das Antipepton und das theoretische Hemipepton, gespalten wird, welch' letzteres noch weiter in stickstoffhaltige Zerfallproducte (Leucin, Tyrosin) und flüchtige Fettsäuren zersetzt wird. Bei der Fäulniss durch niedere Organismen treten daneben noch übelriechende Producte (Indol etc.) auf.

Auch den wirksamen normalen Pankreassaft lehrte er näher kennen als einen dickflüssigen Saft, der in der Kälte eine wahre Gerinnung und in Wasser geträufelt einen wie Myosin sich verhaltenden Niederschlag zeigt.

Beim Kaninchen beobachtete er mit dem Mikroskop die lebenden Zellen des Pankreas und fand sie im unthätigen und thätigen Organ verschieden geformt; die Absonderung findet nur an der freien, dem inneren Drüsenraum zugekehrten Hälfte statt.

Daraus entwickelten sich seine wichtigen Untersuchungen über die bei der Pepsin- und Trypsin-Verdauung entstehenden Eiweissstoffe, namentlich über die vor den Peptonen sich bildenden vier Modificationen, die er Albumosen nannte. Diese Untersuchungen haben die Kenntniss der verschiedenen Modificationen des Eiweisses sehr gefördert und sie werden später, wenn einmal die Constitution des Eiweisses näher bekannt sein wird, noch weitere Bedeutung gewinnen.

Ein besonderes Interesse nahm Kühne an dem durch Boll entdeckten merkwürdigen Sehpurpur der Aussenglieder der Netzhautstäbchen, der durch Licht gebleicht wird und sich in der Dunkelheit wieder regenerirt. Kühne erkannte alsbald die Tragweite der Entdeckung und er begann mit einer Energie ohne Gleichen die Sache zu verfolgen; er glaubte anfangs

dadurch hinter das Geheimniss der Erregung der Netzhaut durch die Lichtstrahlen kommen zu können. Während Boll der Meinung war, dass diese Bleichung eine Lebenserscheinung sei, that Kühne dar, dass die Stäbchenfarbe auch nach dem Tode und selbst bei der Fäulniss noch gebleicht wird und dass sie von einer bestimmten chemischen Substanz herrührt, die er aus dem Gewebe durch Galle auflöste und rein darstellte und auf ihre Eigenschaften durch höchst ingeniöse Versuche prüfte. Es wurde die Wirkung der verschiedenen Farben des Spectrums auf den Sehpurpur ermittelt, dann der Regenerationsprocess der gebleichten Netzhaut, woraus die sogenannte Optochemie entstand und die Hervorbringung des weissen Bildes eines leuchtenden Gegenstandes auf der Netzhaut auf rosarothem Grunde, das Optogramm. Aber die Hoffnung, in den Vorgang der Erregung der Stäbchen durch die Lichtwelle tiefer einzudringen, sollte sich nicht erfüllen, denn das Sehen zeigte sich nicht an den Sehpurpur gebunden, da gerade an der Stelle des schärfsten Sehens der Sehpurpur fehlt und Thiere mit abgebleichter Netzhaut noch gut sehen. Aber doch ist in der chemischen Zersetzung des Sehpurpurs ein Weg gegeben, wie die Aetherwellen die Stäbchen in Erregung versetzen können. Kühne glaubte, dass die durch das Licht hervorgebrachten Zerfallproducte des Sehpurpurs oder noch unbekannter Stoffe die Reize für die Stäbchen wären. Keiner hätte es ihm wohl gleich gethan in Auffindung einer so grossen Zahl von merkwürdigen Thatsachen in so kurzer Zeit.

Angeregt durch diese Erfahrungen wurde er zur Untersuchung der elektrischen Eigenschaften der Netzhaut und des Sehnerven geführt. Die isolirte Netzhaut des Frosches zeigt einen Dunkelstrom, wobei die Stäbchenseite negativ gegen die Nervenfaserseite ist; schon bei der schwächsten Belichtung tritt eine photoelektrische Schwankung auf, und zwar eine vorübergehende positive und darauf eine bleibende negative. Bei Lichtreiz der

Netzhaut des mit dem Sehnerven verbundenen Augapfels ist am Nerven eine negative Schwankung wie bei jeder Erregung und Thätigkeit der Nerven nachzuweisen (Phototonus). Er thut dar, dass die elektrischen Erscheinungen an der Netzhaut von der Erregung der Innenglieder der Stäbchen und Zapfen kommen, wobei sich elektrische Kräfte zu erkennen geben als Vorläufer der Erregung in den zugehörigen Nervenfasern.

Viele schöne Beobachtungen zur allgemeinen Muskel- und Nerven-Physik sollten noch Erwähnung finden: über die secundäre Zuckung vom direct gereizten Muskel aus, über die secundäre Zuckung vom indirect gereizten Muskel aus, über die secundäre Erregung von Muskel zu Muskel etc.

Die letzte grössere Arbeit Kühne's vom Jahre 1898 war die über die Bedeutung des Sauerstoffs für die Bewegung. Bei Entziehung dieses Gases hört die Bewegung der Staubfadenhaare der Tradescantia auf und erscheint beim Wiederzutritt desselben wieder. Ebenso beobachtete er in äusserst sorgfältigen, vielfach modificirten Versuchen die Protoplasmabewegung in chlorophyllhaltigen Pflanzenzellen ohne und mit Einwirkung des Lichts; letzteres führt zu innerer Sauerstoffentwicklung durch das Chlorophyll. Lichtzutritt ruft die Bewegung hervor, Sauerstoffzutritt leitet sie aber noch ein, wenn der Lichtzutritt schon unwirksam ist; auch hier erlischt die Bewegung im Dunkeln und wird durch Sauerstoffzutritt sowie durch eigene Sauerstoffentwicklung im Licht wieder hergestellt.

Dieser Ueberblick über die wissenschaftliche Thätigkeit Kühne's thut dar, dass er durch seine Kenntnisse und sein Forschertalent für die Physiologie Grosses geleistet und in die verwickeltesten Vorgänge Licht gebracht hat.

Von reinster Ehrlichkeit, frei von vorgefassten Meinungen, kannte er als Ziel nur die Sache und die Wahrheit, nie das Interesse seiner Person. Er war einer der geistvollsten Menschen, von sprudelnder Lebhaftigkeit und von seltener allgemeiner

Bildung, voll von Eifer für alle Fortschritte des Wissens und für die Bestrebungen auf allen Gebieten menschlicher Thätigkeit.

Wir Zeitgenossen sind ihm dankbar für sein Lebenswerk und werden seiner stets in Verehrung gedenken; aber auch die spätere Zeit wird ihn zu den verdientesten Physiologen zählen.

Die Redaction der Zeitschrift für Biologie hat wohl die meiste Ursache, sein für unsere Wissenschaft, gerade in der jetzigen Zeit, allzu frühes Lebensende tief zu beklagen.

München im Sommer 1900.

Carl Voit.

Experimentelle Beiträge zur Frage über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling.

Von

Dr. **Magnus Blauberg,**

I. Assistent am pharmakologischen Institut der Kaiserl. Universität Jurjeff (Dorpat).

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Berlin.)

Allgemeines.

Durch eingehende Untersuchungen, welche ich über die gebräuchlichsten Kindernahrungsmittel angestellt habe[1]), musste ich mich davon überzeugen, dass die Gesichtspunkte, welche für die Herstellung und Beurtheilung dieser Präparate als maassgebend angegeben werden, nach vielen Richtungen hin noch sehr unvollkommen sind.

Während man über den Bedarf des Säuglings an organischen Nährstoffen relativ gut unterrichtet ist[2]), vermisst man in derselben Hinsicht über die Mineralstoffe — besonders, soweit quantitative Verhältnisse in Betracht kommen — fast noch jegliche

1) Siehe Archiv f. Hygiene Bd. 27 S. 119—175, Bd. 29 S. 99—125, Bd. 29 S. 125—155.

2) Neben W. Camerer's zahlreichen und sehr verdienstvollen Arbeiten (Der Stoffwechsel des Kindes von der Geburt bis zur Beendigung des Wachsthums, Tübingen 1896) verdienen ganz besonders hervorgehoben zu werden die exacten und grundlegenden Arbeiten Rubner's und Heubner's, welche die natürliche und künstliche Ernährung des Säuglings bis auf alle möglichen experimentellen Details untersucht haben (Zeitschr. f. Biol. Bd. 36 und Bd. 38, Heft 2).

Vorstellung. Und doch hat eine Aufklärung gerade dieser Verhältnisse nicht nur hervorragendes theoretisches Interesse, sondern auch hohen praktischen Werth.

Ganz abgesehen davon, dass gewisse, dem frühen Kindesalter eigene Erkrankungen — so die Rhachitis — mit einem perversen Mineralstoffwechsel ohne Zweifel in causalem Zusammenhang stehen, bedürfen wir auch zur Einleitung einer rationellen »künstlichen« Kinderernährung genauer Kenntnisse über den Bedarf des Säuglings an verschiedenen Mineralstoffen und die qualitative und quantitative Zusammensetzung der in den Kindernahrungsmitteln enthaltenen Mineralbestandtheile. Denn es kommt eben darauf an, dem Säuglinge nicht nur die nöthigen Mengen von Stickstoffsubstanzen, Kohlenhydraten und Fetten zuzuführen, sondern auch ihm gewisse Mineralstoffe in genügender Menge und in geeigneter Form darzubieten, und es ist ohne Weiteres verständlich, dass beim Säuglinge — dem wachsenden Organismus — eine Unter-, resp. Ueber-Ernährung viel sclimmere Folgen nach sich ziehen kann, als beim Erwachsenen.

Ohne die Bedeutung der Mineralstoffe für den wachsenden Organismus überschätzen zu wollen, glaube ich wohl annehmen zu dürfen, dass so manche Entwickelungsstörung, deren so viele bei den künstlich ernährten Säuglingen beobachtet werden, theilweise auf einen perversen Mineralstoffwechsel zurückzuführen sein dürfte. Um die Berechtigung einer solchen Ansicht zu prüfen, braucht man nur, beispielsweise, die Analysen der Aschenbestandtheile von Frauen- und Kuhmilch zu vergleichen. Dass durch die in den meisten Fällen nothwendige und grösstentheils auch geübte Verdünnung der Kuhmilch ein vollständiger Ausgleich nicht stattfindet, ist auch dann noch verständlich, wenn man annimmt, dass die Basen und Säuren in der Frauen- und Kuhmilch in gleicher Weise gebunden sind. Abgesehen von dem verschiedenen Gehalt an Kalk und P_2O_5, der durch die Verdünnung der Kuhmilch bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen werden kann, denke man nur z. B. an den hohen

Natrongehalt der Kuhmilch und den äusserst niedrigen Gehalt derselben an Eisen[1])!

Lässt sich einerseits nicht leugnen, dass der Frage über die »künstliche« Kinderernährung in den letzten Decennien besondere Aufmerksamkeit seitens der Pädiater zu Theil geworden ist, so kann man sich andererseits aber auch nicht verhehlen, dass die Frage vom Mineralstoffwechsel im Allgemeinen und dem Bedürfnisse des Säuglings nach gewissen Mineralbestandtheilen im Besonderen wissenschaftlich noch kaum ventilirt wurde.[2])

Dieser Umstand kann und muss — wenigstens im ersten Augenblick — befremdend wirken[3]), wenn man bedenkt, welche Fülle von Untersuchungen allein die Frage über die Ursachen der Rhachitis hervorgerufen hat und welchen regen Antheil gerade die Pädiater an der Lösung dieser Frage genommen haben! Wenn man auch heutzutage weit davon entfernt ist, die Rhachitis nur auf eine ungenügende Resorption der Kalksalze seitens des wachsenden Organismus zurückzuführen, wenn man vielmehr weiss, dass hiebei auch andere Faktoren wesentlich mitwirken, so lässt sich doch immerhin ein gewisser causaler Zusammenhang zwischen dem gestörten Mineralstoffwechsel und bestimmten tiefgreifenden Veränderungen im Organismus des Säuglings nicht leugnen.

Mir will es scheinen, dass schon die Rhachitis-Frage allein uns zum eingehenden Studium des Mineralstoffwechsels beim wachsenden Organismus auffordert. Denn, wenn man die

---

1) Ueber ausführliche Aschenanalysen von Frauen-, Kuh-, Ziegen- und Stutenmilch soll in allernächster Zeit an dieser Stelle berichtet werden.

2) Hiebei stütze ich mich zum Theil auf den Umstand, dass in der mir zugänglichen Litteratur dergleichen Untersuchungen nicht zu finden waren, hauptsächlich aber auf die Angaben der Specialisten: Biedert, Camerer, Escherich, Heubner und Monti, an welche ich mich mit der Bitte um eventuelle Litteraturangaben gewandt hatte.

3) Sogar über die Mineralbestandtheile einiger Mikroorganismen liegen Untersuchungen vor (Cramer). Auch hat man in letzterer Zeit den Mineralstoffwechsel beim Wachsthum derselben zu verfolgen gesucht. (S. Centralblatt f. Bacteriol. 1897.)

Litteratur über die Rhachitis näher studirt, so drängt sich unwillkürlich die Ansicht auf, dass es zur vollen Erkenntniss des Wesens dieser Erkrankung noch eingehenderer und speciellerer Untersuchungen über den Stoffwechsel der Kalksalze im wachsenden Organismus bedarf, weil man zu einer endgiltigen Ansicht in Betreff der Rolle, welche den Kalksalzen bei der Entstehung dieser Erkrankung zukommt, noch nicht gekommen ist.

Einfach sind solche Untersuchungen allerdings nicht, und man empfindet es besonders unliebsam, wenn einige Autoren diese wichtige Frage auf Grund brutaler Fütterungsversuche mit Kalksalzen zu entscheiden versucht haben. Die Opfer aber, welche die Rhachitis fordert und die üblen Folgen, welche sie für die mit ihr behafteten Individuen mit sich bringt, dürften wohl den Zeitaufwand, welchen erschöpfende Untersuchungen beanspruchen würden, vollkommen rechtfertigen.

Doch nicht nur die Rhachitis, sondern auch die leider so verbreitete »Blutarmuth« fordert, fast möchte ich sagen zwingt uns zum Studium des Mineralstoffwechsels beim wachsenden Organismus!

Ohne hier näher auf Einzelheiten über die Bedeutung[1]) der verschiedenen Mineralstoffe für den wachsenden Organismus eingehen zu können, möchte ich nur betont haben, dass ausser bestimmten Mengen gewisser Mineralstoffe, die dem Organismus in zweckentsprechender Form zugeführt werden müssen, es auch äusserst wichtig ist, dass der Organismus zu den verschiedenen Wachsthumsperioden die für die betreffende Periode nöthigen Mineralstoffe erhält!

Im Interesse der Wahrheit muss allerdings bemerkt werden, dass die Frage von der unbedingten Nothwendigkeit und Wichtigkeit gewisser Mineralstoffe für den wachsenden Organismus oft,

1) Bedenkt man, dass, ganz abgesehen von der Nothwendigkeit gewisser Salze für die Zwecke des Ansatzes von Gewebe, im ersten Lebensjahre das Skelett allein um etwa **1 kg** zunimmt, so wird man eine ungefähre Vorstellung von der Wichtigkeit einer zweckentsprechenden Zufuhr der Mineralstoffe für den wachsenden Organismus erhalten!

ja sehr oft betont worden ist. An Angaben über die quantitative Seite der Frage fehlt es aber, wie schon oben bemerkt wurde, bisher vollständig.

In Form gewisser »Zusätze« zu den Kindernahrungsmitteln und sogenannter »Nährsalze« haben einige Fabrikanten dem Publikum allerdings Präparate anzubieten versucht, die den Zweck haben sollten, einem anormalen Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling vorzubeugen. Aber die nähere Untersuchung einiger von diesen Präparaten belehrte mich [1]), dass man sich bei der Zusammenstellung derselben entweder von rein empirischen Anschauungen hat leiten lassen, oder von allgemeinen theoretischen Gesichtspunkten ausgegangen ist.

Da nun in dergleichen Fragen nur das Experiment die nöthige Aufklärung geben kann, so drängte sich mir unabweisbar der Wunsch auf, den Mineralstoffwechsel beim Säugling experimentell zu verfolgen, nachdem ich mir zuvor einige Vorstellung über die Mineralbestandtheile der Säuglingsfäces bei natürlicher und künstlicher Ernährung zu verschaffen gesucht hatte. [2])

Wenn ich es unternommen habe, ein so wenig bebautes Feld zu betreten, so wurde ich hiezu hauptsächlich durch die volle Ueberzeugung von der unbedingten Nothwendigkeit solcher Arbeiten, die der Physiologie des Kindes zu Gute kommen können und müssen, verleitet. Ferner bin ich der Ansicht, dass sich aus dergleichen Untersuchungen (besonders, wenn sie in grösserer Anzahl vorliegen werden) auch wichtige praktische Schlüsse werden ableiten lassen, und schliesslich hatte ich das, jedem wissenschaftlichen Forscher bekannte Gefühl, Untersuchungen, an welchen man jahrelang gearbeitet hat, nicht aufgeben zu wollen, ohne sein Mögliches gethan zu haben.

Der Schwierigkeiten, welche mich bei der Lösung der gestellten Aufgaben erwarteten, war und bin ich mir vollständig bewusst.

---

1) Siehe meinen Aufsatz im Archiv f. Hygiene Bd. 29 S. 99—125.

2) Siehe meine Arbeit: Experimentelle und kritische Studien über Säuglingsfäces, Berlin, Hirschwald.

. . . Bei dem grossen Interesse, welches die Frage vom Mineralstoffwechsel des Säugling's einflösst, und bei der Neuheit derselben, halte ich es für angezeigt, hier die Gesichtspunkte näher zu bezeichnen, von welchen ich bei meinen Untersuchungen ausgegangen bin, und wie ich die Frage weiter zu verfolgen gedenke. Durch objective Kritik des von mir eingeschlagenen Weges seitens der Specialisten wird sich dann der Weg zeigen, welcher bei dergleichen Untersuchungen zu befolgen ist, wenn dieselben zu erspriesslichen Resultaten führen sollen, die auch für die Praxis verwerthbar wären.

Durch quantitative Bestimmungen aller eingeführten und ausgeschiedenen Mineralstoffe beim natürlich[1]) und künstlich ernährten Säugling habe ich mir zunächst einige Aufklärung über den Bedarf des Säuglings an den einzelnen Mineralstoffen zu verschaffen und die Resorption der einzelnen Salze beim natürlichen und künstlich ernährten zu beurtheilen versucht. Ausführliche und zahlreiche Untersuchungen über die Mineralbestandtheile der Frauenmilch während verschiedener Lactationsperioden, mit denen ich zur Zeit im Moskauer Findelhause beschäftigt bin, geben mir werthvolle Angaben über die Schwankungen in der mineralischen Zusammensetzung der Frauenmilch zu verschiedenen Lactationsperioden und helfen so gewissermaassen auch die Quantitäten der Mineralstoffe, deren der Säugling zu verschiedenen Zeiten bedarf, zu beurtheilen. Auch werden mir gleichzeitig ausgeführte ausführliche Analysen von Säuglingskoth hierin eine erwünschte Ergänzung sein.

Auf Grund all' dieser Daten wird es mir dann möglich sein, die mineralischen Zusätze, welche die meisten Kindernahrungsmittel erfahren haben, objectiv zu beurtheilen und auch die wichtige Frage zu entscheiden, inwieweit die neueren Milchpräparate[2]) (Lahmann's vegetabile Milch, Rose's Muttermilch,

1) Die Versuche wurden im Sommersemester 1898 im hygienischen Institut in Berlin ausgeführt; über dieselben ist in diesem Hefte, Seite 36—53 berichtet.

2) Von allen Kindernahrungsmitteln nehmen die Milchpräparate unsere grösste Aufmerksamkeit in Anspruch, weil dieselben in der Regel den meisten Anspruch auf »Ersatzmittel (sit venia verbo) der Frauenmilch« machen.

Gärtner's Fettmilch, Backhaus Kindermilch u. s. w.) als zweckentsprechend bezeichnet werden können.[1])

Weitere Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel werde ich so zu differenciren versuchen, dass ich auch einige Vorstellung über die Form, in welcher die betreffenden Säuren und Basen in den Ausscheidungen und der Muttermilch vorkommen, dabei erhalten werde.[2]) Durch theoretische Calculationen und physicalisch-chemische Untersuchungen in vitro hoffe ich mir einige Klarheit über die Wechselwirkungen der Salze, wie sie beim Mineralstoffwechsel des Säugling's stattfinden, zu verschaffen, wobei natürlich die erhaltenen Resultate durch Thierexperimente zu controliren sein werden.

Durch Experimente an Thieren wird ferner festzustellen sein, ob die Salze und namentlich sich gegenseitig vertreten können, welche von denselben zu den verschiedenen Wachsthumsperioden unbedingt nothwendig sind, und ob diese letzteren als anorganische Verbindungen oder — wie es noch immer für das Eisen von Einigen behauptet wird — in organischer Form dem Organismus einzuverleiben sind.[3])

Aeusserst wichtiges Material hoffe ich aus den Untersuchungen über den Gehalt des Skelettes und der einzelnen Organe an Mineralstoffen zu den verschiedenen Wachsthumsperioden zu gewinnen.[4])

Nach Erledigung dieser Vorarbeiten könnte man dann zum Studium des Mineralstoffwechsels unter pathologischen Verhältnissen schreiten (Rhachitis, Chlorose etc.), und es ist nicht

---

1) Die angeführten Milchpräparate, sowie verschiedene Proben von Ziegenmilch sind im Sommersemester 1898 im hygienischen Institut zu Berlin von mir eingehend auf alle Bestandtheile untersucht worden. Darüber wird demnächst im Archiv f. Hygiene berichtet werden.

2) Bekanntlich ist dieses bei genügendem Untersuchungsmaterial bis zu einem gewissen Grade möglich.

3) Bei dieser Gelegenheit hoffe ich auch die Frage vom »organischen« Phosphor einer näheren Untersuchung zu unterwerfen.

4) Das Versuchsmaterial ist mir liebenswürdigst von Hrn. Dr. Ustinoff, Director des Moskauer Findelhauses, in Aussicht gestellt worden. Ausserdem sind Mineralanalysen der Organe von verschieden alten Hunden und Katzen schon in Angriff genommen.

unwahrscheinlich, dass manche dieser Zustände dann eine ungezwungenere Erklärung finden könnten, als es jetzt möglich ist.

Dass Untersuchungen in der von mir angedeuteten Weise viel des Interessanten zu Tage fördern und der Therapie wichtige Fingerzeige geben können, ist nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen: sicher ist jedenfalls, dass solche Untersuchungen viel zur Erreichung einer rationellen Diätetik des Säuglings, besonders des künstlich ernährten, beitragen können. Denn, dass die Folgen der Ueber- und Unter-Ernährung für den wachsenden Organismus in Betreff der Mineralbestandtheile zum Mindesten ebenso schädlich sind, als dieselben Zustände betreffs der organischen Nährstoffe, ist wohl kaum zu bezweifeln. . . .

Die Versuche, über welche im Nachstehenden berichtet werden soll, wurden im Sommersemester 1898 im hygienischen Institut der Universität Berlin ausgeführt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrath Prof. Rubner, meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen, nicht nur für die gütige Erlaubniss, während der Ferien im Institute arbeiten zu dürfen, sondern auch für das meinen Untersuchungen entgegengebrachte Interesse und so manche werthvolle Belehrung auf dem Gebiete der Hygiene und Physiologie.

Versuchsanordnung, Methodik.

Was zunächst die Versuchsanordnung betrifft, so kann ich mich ganz kurz fassen, indem ich sowohl in dieser Hinsicht, als auch in Betreff der klinischen Details auf die Abhandlung von Geheimrath Rubner und Geheimrath Heubner verweise.[1])

Etwas mehr habe ich über die Methodik zu sagen.

Harn. Die sorgfältig gesammelten Harnproben wurden in entsprechenden Verhältnissen gemischt. Der so erhaltene »Mischharn« wurde filtrirt (um ihn von etwa vorhandenen mechanischen Beimengungen zu befreien) und, nach Bestimmung des specifischen Gewichtes und der Reaction, zu den einzelnen Bestimmungen wie folgt verwendet. In einer Probe wurden SO_3, K und Na bestimmt, in einer anderen — Fe, Ca und Mg, in einer dritten —

1) Siehe diese Zeitschrift Bd. 38, Heft 2.

P_2O_5 und in einer weiteren schliesslich — Cl. Alle Bestimmungen wurden — und das möchte ich hervorheben — in dem vorher mineralisirten Harn vorgenommen.

Zur Chlorbestimmung wurde der Harn mit Cl-freiem Na_2CO_3 zur Trockne eingedampft, vorsichtig verascht und dann gewichtsanalytisch das Chlor bestimmt.

Statt des Veraschens kann man auch den Harn (zum Zwecke der Mineralisirung) mit einer Mischung von HCl und HNO_3 conc. (ungefähr 5 : 1) auf dem Wasserbade zur Trockne eindampfen; dann, unter Zusatz von HCl oder HNO_3 dil., in destillirtem Wasser lösen und, entsprechend den einzelnen Bestimmungen, weiter behandeln.

Koth. Der sorgfältig gesammelte Koth wurde anfangs auf dem Wasserbade, sodann bei einer Temperatur von 98 bis 100° C. bis zum constanten Gewicht getrocknet. Die Bestimmungen wurden in der so erhaltenen Trockensubstanz vorgenommen und erstreckten sich auf sämmtliche Mineralbestandtheile. Wegen Mangels an Untersuchungsmaterial konnte ich die Bestimmungen des organischen S. und P. nicht vornehmen.[1]) Die einzelnen Bestimmungen geschahen nach den Methoden, die ich in meiner Arbeit über Säuglingsfäces[2]) beschrieben habe.

Experimenteller Theil.

Versuch I.

Versuchsobject: »Atrophisches Kind«[3]).
Nahrung: Sterilisirte Kuhmilch (verdünnte und gezuckerte).
Versuchsdauer: vier Tage.

---

1) Von einigen Proben standen mir nur 2—3,5 g Trockensubstanz zur Verfügung.

2) Experimentelle und kritische Studien über Säuglingsfäces etc. Berlin, Hirschwald 1897.

3) Näheres über die klinischen Details, die Ernährungsweise etc. siehe bei Rubner u. Heubner, diese Zeitschrift Bd. 38, Heft 2, S. 349—351.

A. Einnahmen.

Tabelle I.

Nummer des Versuchstages	Menge der getrunkenen Milch in ccm	Menge der getrunkenen Milch in Gramm [1]	Trockensubstanz in der getrunk. Menge in Gramm [2]	Gesammtasche in der getrunk. Menge in Gramm [3]
1	989	1014,71	83,61	3,3946
2	947	971,62	80,11	3,2525
3	930	954,18	78,67	3,1940
4	960	985,00	81,21	3,2971
Summa	3826	3925,51	323,60	13,1382
Maximum	989	1014,71	83,61	3,3946
Minimum	930	954,18	78,67	3,1940
Pro die im Mittel	**956,5**	**981,4**	**80,9**	**3,2845**

100 g der Trockensubstanz enthielten folgende Mengen von Mineralbestandtheilen in Gramm:

K_2O	= 0,9072
Na_2O	= 0,5620
CaO	= 0,9300
MgO	= 0,1260
Fe_2O_3	= 0,0015
Cl_2	= 0,2143
SO_3	= 0,2850
P_2O_5	= 0,8960
	3,9220
Unlöslich in HCl dil.	0,0780
	4,0000
Ab O_2 für Cl_2	0,0482
	3,9518.

Als Gesammtasche bestimmt:	4,060 %
» einzelne Bestandtheile:	3,9518 »
Differenz	0,1082 %.

1) Pond. specific. = 1,026.

2) 100 g gaben 8,245 g Trockensubstanz.

3) Die Trockensubstanz enthielt im Mittel aus drei Bestimmungen (4,06, 4,02 u. 4,10 %) = 4,06 % Asche.

Dem Kinde wurden demnach während der vier Versuchstage folgende Mengen der einzelnen Mineralstoffe (in Gramm) durch die sterilisirte Kuhmilch zugeführt:

Während der vier Tage:		Pro die (im Mittel):	
K_2O	2,9357	K_2O	0,73394 [1]
Na_2O	1,8186	Na_2O	0,45465
CaO	3,0095	CaO	0,75240
MgO	0,4077	MgO	0,10193
Fe_2O_3	0,0048	Fe_2O_3	0,00120
Cl_2	0,6935	Cl_2	0,17338
SO_3	0,9223	SO_3	0,23058
P_2O_5	2,8995	P_2O_5	0,72488
Unlösl. Bestandth.	0,2524	Unlösl.	0,06310
Summa	12,9440		3,23606
Ab O_2 für Cl_2	0,1560	Ab O_2 für Cl_2	0,03900
	12,7880		**3,19706.**
Pro die im Mittel	**3,197**		

Den eingeführten Mengen nach vertheilen sich die Basen und Säuren wie folgt: CaO, K_2O, P_2O_5, Na_2O, SO_3, Cl_2, MgO, unlösliche Bestandtheile (SiO_2 etc.), Fe_2O_3.

B. Ausgaben.

Tabelle II.

Versuchstage	Harn: Menge in ccm	Harn: Spec. Gew. des Mischharns	Harn: Asche in 100 ccm des Mischharns	Koth: feucht	Koth: trocken	Koth: Asche in 100 g der Trockensubstanz des Kothes
1.	590			528,3	28,85 Mittel pro die 7,2125	20,693
2.	442					
3.	416	1,004				
4.	570	1,0045	0,2088			

Summa 2018; Max. 590 ccm; Min. 416 ccm. Mittel (pro die) **504,5** ccm.

1) Da es sich in den Versuchen — besonders soweit die einzelnen Mineralstoffe in Betracht kommen — um relativ geringe Mengen handelt, so habe ich die Ausrechnung bis zur fünften Decimalstelle ausgeführt, wohl wissend, dass eine solche Genauigkeit bei keiner Analyse erzielt werden kann.

100 ccm des Mischharns enthalten in Milligramm:	
K_2O	73,71
Na_2O	31,80
CaO	2,73
MgO	0,94
Cl_2	47,52
SO_3	30,90
P_2O_5	37,40
	225,00
Ab O_2 für Cl_2	10,70
	214,30

In 100 g Koth-Trockensubstanz sind enthalten:	
K_2O	3,2900
Na_2O	0,7840
CaO	8,1000
MgO	0,9000
Fe_2O_3	0,0530
Cl_2	0,9781
SO_3	1,1456
P_2O_5	5,3700
Unlösliches	0,1500
	20,7707
Ab O_2 für Cl_2	0,2204
	20,5503.

Als Gesammtasche gef. .	0,2088	Als Gesammtasche gef.	20,6930
» einz. Bestandtheile .	0,2143	» einz. Bestandtheile .	20,5503
Differenz	0,00554	Differenz	0,1427.

Die Differenz wird in diesem Falle auch dadurch bedingt, dass, wegen Mangels an Untersuchungsmaterial, die CO_2-Bestimmung unterbleiben musste, trotzdem die Asche mit HCl dil. starkes Aufbrausen gab.

Es wurden mithin während der vier Versuchstage folgende Mengen der einzelnen Mineralstoffe durch Harn und Koth ausgeschieden.

1. Harn.

α) während der vier Tage		β) pro die im Mittel	
K_2O	1,4875	K_2O	0,37190
Na_2O	0,6417	Na_2O	0,16043
CaO	0,0551	CaO	0,01377
MgO	0,0190	MgO	0,00475
Fe_2O_3	0,0000 Spuren	Fe_2O_3	0,00000 Spuren
Cl_2	0,9590	Cl_2	0,23975
SO_3	0,6236	SO_3	0,15590
P_2O_5	0,7547	P_2O_5	0,18868
	4,5406		1,13518
Ab O_2 für Cl_2	0,2159	Ab O_2 für Cl_2	0,05398
	4,3247		**1,08120.**
Pro die im Mittel	**1,0811.**		

Den ausgeschiedenen Mengen nach vertheilten sich die Basen und Säuren des Harns wie folgt: K_2O, Cl_2, P_2O_5, Na_2O, SO_3, CaO, MgO, Fe_2O_3 (Spuren).

2. Koth.

α) während der vier Tage		β) pro die im Mittel	
K_2O	0,9492	K_2O	0,2373
Na_2O	0,2262	Na_2O	0,0566
CaO	2,3369	CaO	0,5842
MgO	0,2597	MgO	0,0649
Fe_2O_3	0,0153	Fe_2O_3	0,0038
Cl_2	0,2822	Cl_2	0,0706
SO_3	0,3305	SO_3	0,0830
P_2O_5	1,5492	P_2O_5	0,3873
Unlösliches	0,0433	Unlösliches	0,0108
Summa	5,9925	Summa	1,4985
Ab O_2 für Cl_2	0,0636	Ab O_2 für Cl_2	0,0159
	5,9289		**1,4826.**
Pro die im Mittel	**1,4822.**		

Den ausgeschiedenen Mengen nach vertheilen sich die Basen und Säuren des Kothes wie folgt: CaO, P_2O_5, K_2O, SO_3, Cl_2, MgO, Na_2O, Unlösliches (SiO_2 etc.), Fe_2O_3.

C. Gesammteinnahme und Gesammtausgaben.

I. Gesammteinnahme.

Tabelle III.

	Während des ganzen Versuches	Pro die (im Mittel)
K_2O	2,9357	0,73394
Na_2O	1,8186	0,45465
CaO	3,0095	0,75240
MgO	0,4077	0,10193
Fe_2O_3	0,0048	0,00120
Cl_2	0,6935	0,17338
SO_3	0,9223	0,23058
P_2O_5	2,8995	0,72488
Unlösliches	0,2524	0,06310
	12,9440	3,23606
Ab O_2 für Cl_2	0,1560	0,03900
	12,7880	**3,19706**

Pro die im Mittel **3,197.**

2. Gesammtausgaben.

Tabelle IV.

	Während des ganzen Versuches	Pro die (im Mittel)
K_2O	2,4367	0,60920
Na_2O	0,8679	0,21703
CaO	2,3920	0,59797
MgO	0,2787	0,06965
Fe_2O_3	0,0153	0,00380
Cl_2	1,2412	0,31035
SO_3	0,9541	0,23890
P_2O_5	2,3039	0,57598
Unlösliches	0,0433	0,01080
	10,5331	2,63368
Ab O_2 für Cl_2	0,2795	0,06988
	10,2536	**2,56380**

Pro die im Mittel **2,5634**.

Versuch II.

Versuchsobject: »Atrophisches Kind«.[1])
Nahrung: Kindermehl von Kufeke + Wasser.
Versuchsdauer: drei Tage.

A. Einnahmen.

Tabelle V.

Versuchstage	Menge des getrunkenen Wassers in ccm	Menge des verzehrten Kindermehls in g
1.	855	50,0
2.	956	50,0
3.	1042	50,0
Summa	2853	150,0
Mittel pro die	**951**	**50,0**

Das Wasser enthielt im Liter:

K_2O	0,00244
Na_2O	0,0143
CaO	0,054
MgO	0,0065
Cl_2	0,019
SO_3	0,0171.

1) Siehe Rubner u. Heubner, a. a. O. S. 351—353.

Während der drei Versuchstage wurden dem Kinde durch das verbrauchte Wasser folgende Mengen der einzelnen Mineralstoffe zugeführt:

K_2O	0,00696
Na_2O	0,0408
CaO	0,1541
MgO	0,01854
Cl_2	0,0542
SO_3	0,04879.

Das Kindermehl von Kufeke enthielt 2,59 % Gesammtasche. Dieselbe setzt sich aus folgenden Basen und Säuren zusammen:

K_2O	0,806
Na_2O	0,096
CaO	0,089
MgO	0,178
Fe_2O_3	0,028
Cl_2	0,058
SO_3	0,098
P_2O_5	0,929
SiO_2	0,054
Unlösl.	0,140
	2,476
Ab O_2 für Cl_2	0,013
	2,463.

Die Asche braust mit HCl dil. auf; CO_2 konnte nicht bestimmt werden.

Mit dem Kufekemehl wurden demnach während der drei Versuchstage folgende Mengen der einzelnen Mineralstoffe dem Organismus zugeführt:

K_2O	1,2090
Na_2O	0,1440
CaO	0,1335
MgO	0,2670
Fe_2O_3	0,0420
Cl_2	0,0870
SO_3	0,1470
P_2O_5	1,3935
SiO_2	0,0810
Unlösl.	0,2100
	3,7140
Ab O_2 für Cl_2	0,0195
	3,6945.

Zusammen durch Kufekemehl und Wasser wurden dem Versuchskinde während der drei Versuchstage folgende Mengen der einzelnen Mineralstoffe zugeführt:

Tabelle VI.

	Während der drei Versuchstage	Pro die (im Mittel)
K_2O	1,20596	0,40165
Na_2O	0,18480	0,06160
CaO	0,28760	0,09586
MgO	0,28554	0,09518
Fe_2O_3	0,04200	0,01400
Cl_2	0,14120	0,04707
SO_3	0,19579	0,06527
P_2O_5	1,39350	0,46450
SiO_2	0,08100	0,02700
Unlösl.	0,21000	0,07000
Summa	4,02739	1,34213
Ab O_2 für Cl_2	0,03182	0,01060
	3,99557	1,33153

Pro die im Mittel 1,33185.

Den eingeführten Mengen nach vertheilten sich die Säuren und Basen wie folgt: P_2O_5, K_2O, CaO, MgO, Unlösliches (SiO_2 etc.), SO_3, Na_2O, Cl_2, lösliches SiO_2, Fe_2O_3.

B. Ausgaben.

1. Harn.

Tabelle VII.

Versuchstage	Menge in ccm	Spec. Gewicht des Mischharns	Mineralstoffe in ccm des Mischharns
1.	597	1,003—3,5	0,128 (direkt best.) Mitt. aus 3 Best.
2.	717		
3.	785		
Summa	2099		

Mittel pro die 699,6.

100 ccm »Mischharn« enthalten in Milligramm:

K_2O	54,9
Na_2O	13,7
CaO	2,0
MgO	0,9
Fe_2O_3	0,0
Cl_2	7,4
SO_3	17,1
P_2O_5	25,1
Summa	121,1
Ab O_2 für Cl_2	1,7
	119,4 mg.

Während der drei Versuchstage wurden durch den Harn ausgeschieden:

K_2O	1,15230
Na_2O	0,28760
CaO	0,04198
MgO	0,01889
Cl_2	0,15533
SO_3	0,35893
P_2O_5	0,52685
Summa	2,54188
Ab O_2 für Cl_2	0,03500
	2,50688.

Den Mengen nach wurden die Säuren und Basen durch den Harn in folgender Reihenfolge ausgeschieden: K_2O, P_2O_5, SO_3, Na_2O, Cl_2, CaO, MgO.

2. Koth.

Während der drei Versuchstage wurden 83,65 g feuchten Kothes ausgeschieden, was 21,92 g Trockensubstanz entspricht. — Gesammtasche der Trockensubstanz = 12,10%.

An einzelnen Mineralstoffen enthielt die Trockensubstanz des Kothes in Procent:

K_2O	1,343
Na_2O	0,724
CaO	1,880
MgO	1,540
Fe_2O_3	0,118
Cl_2	0,141
SO_3	1,245
P_2O_5	4,690
Unlösl.	0,470
SiO_2	0,230
Summa	12,331
Ab O_2 für Cl_2	0,032
	12,299.

An den drei Versuchstagen wurden demnach durch den Koth (21,92 g Trockensubstanz) ausgeschieden:

Tabelle VIII.

	Während der drei Versuchstage	Pro die
K_2O	0,2944	0,09813
Na_2O	0,1587	0,05290
CaO	0,4011	0,13370
MgO	0,3376	0,11253
Fe_2O_3	0,0259	0,00863
Cl_2	0,0309	0,01030
SO_3	0,2729	0,09097
P_2O_5	1,0280	0,34266
Unlösl.	0,1030	0,03433
SiO_2	0,0504	0,01680
	2,7029	0,90095
Ab O_2 für Cl_2	0,0070	0,00233
	2,6959	**0,89862**

Den ausgeschiedenen Mengen nach vertheilen sich die Mineralbestandtheile des Kothes wie folgt: P_2O_5, CaO, MgO, K_2O, SO_3, Na_2O, Unlösliches, SiO_2 Lösliches, Cl_2, Fe_2O_3.

C. Gesammteinanhme und Gesammtausgaben.

Tabelle IX.

	Einnahmen (Wass. + Kufekemehl)	Ausgaben (Harn + Koth)
K_2O	1,21596	1,4467
Na_2O	0,18480	0,4463
CaO	0,28760	0,4431
MgO	0,28554	0,3561
Fe_2O_3	0,04200	0,0259
Cl_2	0,14120	0,1862
SO_3	0,19579	0,6318
P_2O_5	1,39350	1,5549
SiO_2	0,08100	0,0504
Unlösl.	0,21000	0,1030
Summa	4,03739	5,2447
Ab O_2 für Cl_2	0,03182	0,0420
	4,00557	**5,2024**
Pro die i. Mitt.	**1,33519**	**1,7342**

Den ausgeschiedenen Mengen nach (Harn + Koth) vertheilen sich die Mineralstoffe wie folgt: P_2O_5, K_2O, SO_3, Na_2O, CaO, MgO, Cl_2, Unlösliche Bestandtheile, SiO_2, Fe_2O_3.

Versuch III.

Versuchsobject: Clara Müller, sechs Monate alt[1]).
Nahrung: Unverdünnte Kuhmilch.
Versuchsdauer: sieben Tage.

A. Einnahmen.

Tabelle X.

Versuchstage		Getrunkene Milchmenge in ccm	Getrunkene Milchmenge in g	Spec. Gew. der Mischmilch von 2 Tagen	Trockensubstanz in 100 g	Asche in 100 g	Trockensubstanz aufgenommen pro Periode	Asche aufgenommen pro Periode
I	2[2])	931	956	1,029	10,90	0,663	224,0	13,62
	3	1066	1099					
II	4	1023	1051	1,029	11,30	0,665	225,1	13,25
	5	914	941					
III	6	956	983	1,027	10,82	0,649	208,5	12,51
	7	920	944					

Die Trockensubstanzen der verschiedenen Milchproben wurden in den, den getrunkenen Milchmengen entsprechenden, Verhältnissen gemischt und die so erhaltene »Mischtrockensubstanz« analysirt. Dieselbe enthält 6,09 % Gesammtasche und an einzelnen Bestandtheilen folgende Mengen (Gramm in 100 g):

K_2O	1,440
Na_2O	0,374
CaO	1,900
MgO	0,137
Fe_2O_3	0,009
Cl_2	0,359
SO_3	0,133
P_2O_5	1,880
Unlösl.	0,090
	6,322
Ab O_2 für Cl_2	0,080
	6,242.

1) Nähere Angaben über das Versuchskind siehe bei Rubner und Heubner, a. a. O. S. 316—319.

2) Der erste Versuchstag fällt weg.

Während der drei Versuchsperioden (sechs Tage) wurden dem Kinde im Ganzen zugeführt:

Tabelle XI.

	Während des ganzen Versuches	Pro die im Mittel
K_2O	9,4695	1,57491
Na_2O	2,4595	0,40991
CaO	12,4944	2,08240
MgO	0,9010	0,15017
Fe_2O_3	0,0592	0,00987
Cl_2	2,3608	0,39347
SO_3	0,8746	0,14577
P_2O_5	12,3629	2,06050
Unlösl.	0,5918	0,09863
Summa	41,5837	6,92569
Ab O_2 für Cl_2	0,5261	0,08770
	41,0576	6,83799
Pro die i. Mitt.	6,84293	

Den eingeführten Mengen nach vertheilten sich die Mineralstoffe wie folgt: CaO, P_2O_5, K_2O, Na_2O, Cl_2, MgO, SO_3, Unlösliches, Fe_2O_3.

B. Ausgaben.

1. Harn.

Tabelle XII.

Versuchstage	Menge des entleerten Harnes in ccm	Mineralbestandth. in 100 ccm des Mischharnes
1 [1])	400	
2	495	
3	465	
4	440	0,779
5	325	
6	365	
7	385	
Summa	2475	

Pro die 412,5.

1) Versuchstag 1 fällt weg.

Die Zusammensetzung des Harns war die folgende (Gramm in 100 ccm):

K_2O	0,2730
Na_2O	0,0832
CaO	0,0044
MgO	0,0090
Cl_2	0,1613
SO_3	0,1224
P_2O_5	0,1430
	0,7963
Ab O_2 für Cl_2	0,0363
	0,7600.

Im Laufe der drei Versuchsperioden (sechs Versuchstage) wurden demnach durch den Harn (2475 ccm) im Ganzen ausgeschieden:

Tabelle XIII.

	Im Ganzen	Pro die
K_2O	6,7600	1,12666
Na_2O	2,0592	0,34320
CaO	0,0999	0,01665
MgO	0,2228	0,03718
Cl_2	3,9922	0,66537
SO_3	3,0294	0,50490
P_2O_5	3,5393	0,58990
Summa	19,7028	3,28381
Ab O_2 für Cl_2	0,8984	0,14987
	18,8044	**3,13408**
Pro die	**3,1341**	

Durch den Harn wurden die Mineralbestandtheile den Mengen nach in folgender Reihenfolge ausgeschieden: K_2O, Cl_2, P_2O_5, SO_3, Na_2O, MgO, CaO. —

2. Koth

Während der drei Versuchsperioden (sechs Versuchstage) wurden im Ganzen 50,2 g Trockenkoth ausgeschieden, dessen procentische Zusammensetzung folgende war:

K_2O	3,2400
Na_2O	1,1800
CaO	13,6500
MgO	1,1280
Fe_2O_3	0,0890
Cl_2	0,8520
SO_3	0,4430
P_2O_5	11,5070
Unlösl.	0,2400
Summa	32,3290
Ab O_2 für Cl_2	0,192
	32,137.

Die Gesammtasche betrug im Kothe 33,03%; sie brauste mit HCl dil. stark auf; CO_2 konnte aus Mangel an Untersuchungsmaterial nicht bestimmt werden.

Es wurden mithin während des ganzen Versuches folgende Mengen der einzelnen Mineralstoffe durch den Koth ausgeschieden:

Tabelle XIV.

	Im Ganzen	Pro die
K_2O	1,6265	0,27108
Na_2O	0,5924	0,09874
CaO	6,8523	1,14205
MgO	0,5663	0,09440
Fe_2O_3	0,0447	0,00733
Cl_2	0,4277	0,07128
SO_3	0,2224	0,03706
P_2O_5	5,7765	0,96275
Unlösl.	0,1205	0,02000
Summa	**16,2293**	**2,70469**
Ab O_2 für Cl_2	0,0963	0,01771
	16,1330	**2,68698**
Pro die i. Mitt.	**2,6888**	

Durch den Koth wurden die Mineralstoffe den Mengen nach in folgender Reihenfolge ausgeschieden: CaO, P_2O_5, K_2O, Na_2O, MgO, Cl_2, SO_3, Unlösliches, Fe_2O_3.

Gesammteinnahme.

Die Gesammteinnahme ist in der Tabelle XI auf S. 20 angegeben.

Gesammtausgaben.

Tabelle XV.
(Harn + Koth.)

	Während der ganzen Versuchsdauer	Pro die im Mittel
K_2O	8,3865	1,39775
Na_2O	2,6516	0,44193
CaO	6,9522	1,15870
MgO	0,7891	0,13135
Fe_2O_3	0,0447	0,00745
Cl_2	4,4199	0,73665
SO_3	3,2518	0,54197
P_2O_5	9,3158	1,55263
Unlösl.	0,1205	0,02009
Summa	**35,9321**	**5,98852**
Ab O_2 für Cl_2	0,9947	0,1658
	34,9374	**5,8227**
Pro die i. Mitt.	**5,8229**	

Zusammen durch Harn und Koth wurden die Mineralstoffe den Mengen nach in folgender Reihenfolge ausgeschieden: P_2O_5, K_2O, CaO, Cl_2, SO_3, Na_2O, MgO, Unlösliches, Fe_2O_3.

Besprechung der Analysenresultate.

Im Nachfolgenden sollen die erhaltenen Analysenresultate kurz besprochen werden, wobei ich auf die Resorptionsverhältnisse, den Umsatz und die Gesammtbilanz der Mineralstoffe einzugehen gedenke. Es sei aber ausdrücklich bemerkt, dass ich hierbei die Berechnungsweise, welche gewöhnlich bei Stoffwechselversuchen angewandt wird, adoptirt habe. Inwieweit sich dieselbe für den Mineralstoffwechsel als zweckmässig erweisen kann, vermag ich selbst noch nicht zu entscheiden, da ausführliche Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel in der Litteratur nicht vorliegen.

Den Bedarf des Säuglings an einzelnen Mineralbestandtheilen aus den erhaltenen Zahlen zu berechnen, muss ich vorläufig noch unterlassen, da die geringe Anzahl der Versuche mich von voreiligen Schlüssen abhält.

Wohl aber hoffe ich in nächster Zeit über mehr Versuchsmaterial zu verfügen, denn ich möchte bei dieser Gelegenheit nicht unbetont lassen, dass nach den äusserst zweckmässigen Angaben von Bendix[1]) betreffs des Sammelns von Koth und Harn Arbeiten über den Mineralstoffwechsel beim Säugling weit möglicher geworden sind, als es früher der Fall war.

Resorptionsverhältnisse.

Die Resorptionsverhältnisse des Versuchskindes I ergeben sich aus den auf Seite 10—14 angeführten Tabellen über die Einnahmen und Ausgaben und sind in folgender Tabelle XVI übersichtlich für die einzelnen Mineralbestandtheile zusammengestellt.

---

1) Jahrbuch f. Kinderheilkunde Bd. 43 S. 23 ff.

Tabelle XVI.

Bezeichnung der einzelnen Mineralbestandtheile	Aufgenommen durch die Nahrung		Ausgeschieden durch den Koth		Ausgenützt von der eingeführt. Menge		Ausgenützt von der eingeführt. Menge in %	Verlust in %
	während d. ganzen Versuches	Mittel pro die	während d. ganzen Versuches	Mittel pro die	während d. ganzen Versuches	Mittel pro die		
K_2O	2,936.	0,734	0,949	0,237	1,987	0,497	67,68	32,32
Na_2O	1,819	0,455	0,226	0,057	1,593	0,398	87,58	12,42
CaO	3,010	0,752	2,337	0,584	0,673	0,168	22,36	77,64
MgO	0,408	0,102	0,256	0,065	0,152	0,038	37,25	62,75
Fe_2O_3	0,005	0,001	0,015	0,004	- 10 mg	- 3 mg	—	—
Cl_2	0,694	0,173	0,282	0,071	0,412	0,103	59,37	40,63
SO_3	0,922	0,231	0,331	0,083	0,591	0,148	64,10	35,90
P_2O_5	2,900	0,725	1,549	0,387	1,351	0,338	46,59	53,41
Unlösl.	0,252	0,063	0,043	0,011	0,209	0,052	82,95	17,05
Summa	12,956	3,236	5,988	1,499	6,968	1,742		
Ab O_2 f Cl_2	0,156	0,039	0,064	0,016	0,093	0,023		
	12,800	**3,197**	**5,924**	**1,483**	**6,875**	**1,719**		
Pr. die i M.	**3,2**		**1,481**					

Während des Versuches (4 Versuchstage) wurden dem Kinde im Ganzen 12,800 g Mineralstoffe durch die sterilisirte Kuhmilch zugeführt, was pro die 3,2 g ausmacht. Durch den Koth schied das Versuchskind im Verlaufe des Versuches 5,924 g Mineralstoffe aus, oder pro die 1,481 g. Die Gesammt-Ausnützung der eingeführten Mineralstoffe beträgt also für die ganze Versuchsdauer **6,876** g Mineralstoffe und pro die **1,719** g.

Es sind demnach von der eingeführten Mineralstoffmenge **46,28** % zu Verlust gegangen und nur **53,72** % resorbirt worden.

Diese Zahlen stimmen mit den Resultaten, welche Rubner[1]) bei seinen ausführlichen und exacten Versuchen über die Milchnahrung beim Erwachsenen erhielt, gut überein. Bei einer Aufnahme von täglich 2050 g und 2350 g Kuhmilch fand Rubner nämlich den Verlust an Mineralstoffen durch den Koth = **46,8** bis **48,8** %. Bei täglicher Aufnahme von drei Litern betrug der Verlust an Mineralbestandtheilen durch den Koth bei einer andern Versuchsperson **41,45** %, während wieder letztere Versuchsperson bei 2500 ccm Milch die Aschebestandtheile besser ausnützte, in-

1) Siehe diese Zeitschrift Bd. 15, S. 113 und daselbst, Bd. 36, S. 60—61.

dem nur **24,29** % der eingeführten Menge durch den Koth ausgeschieden wurden.

Bei einem neun Wochen alten Brustkinde fand Rubner den Verlust an Gesammtmineralstoffen durch den Koth = **20,58** %.[1])

Es ist höchst interessant zu wissen, welchen Antheil die einzelnen Mineralbestandtheile an der Ausnützungssumme der Salze haben. Ein Blick auf die Tabelle überzeugt uns, dass in dieser Hinsicht sich die verschiedenen Mineralstoffe sehr verschieden verhalten.

Am besten wurden die Natronverbindungen ausgenützt (87,58 % der eingeführten Menge), sodann folgen die in verdünnter HCl unlöslichen Bestandtheile (SiO_2 etc.) mit 82,95 %.

In Betreff der Natronsalze muss aber bemerkt werden, dass der Organismus nicht unbedeutende Mengen derselben durch den Schweiss verlieren kann. Da ich bezüglich der Schweissabsonderung beim Versuchskinde über keine Daten verfüge und auch die Zusammensetzung des Schweisses der Säuglinge noch nicht genügend bekannt zu sein scheint, so darf ich mich über die Resorption der Natronsalze nicht endgiltig aussprechen.[2])

Von den Kalisalzen wurden 67,68 % ausgenützt.

Von der eingeführten Menge der SO_3 wurden 64,10 % ausgenützt.

Da ich aus Mangel an Untersuchungsmaterial den »organischen« Schwefel im Koth und Harn nicht bestimmen konnte, so ist es mir nicht möglich, anzugeben, welchen Antheil an der Ausscheidung der SO_3 die Eiweissstoffe haben und wie viel auf den in Form von Sulfaten eingeführten S_2 fällt. Dasselbe gilt auch von P_2O_5.

Die eingeführte Menge der Chloride wurde zu 59,37 % ausgenützt, wobei die durch den Schweiss ausgeschiedenen Mengen nicht in Betracht gezogen werden konnten.

---

1) Rubner u. Heubner, Diese Zeitschr. Bd. 36 S. 14.

2) Im Schweisse des Erwachsenen fand Favre (cit. nach Beaunis, Physiol.) gegen 1,18 Na_2O pro Liter. Rubner, a. a. O., fand bei einem 9 Wochen alten Säugling die tägliche Ausscheidung von NaCl durch den Schweiss = 0,158 g.

Von den eingeführten Phosphaten wurden 46,59 % ausgenützt, während die Ausnützung der Magnesia seitens des Organismus 37,25 % betrug und CaO — schliesslich nur zu 22,36 ausgenützt wurde.

Aus den in Tabelle XVII angeführten Daten ist nicht schwer zu ersehen, dass die Ausnützung der verschiedenen Salze in keinem Zusammenhang mit den eingeführten Mengen derselben steht, wenn man von der Magnesia, die sowohl bei der Einfuhr, als auch bei der Ausuützung in der Tabelle dieselbe Stelle einnimmt, absieht.

Tabelle XVII.

Einfuhr . . .	CaO	K_2O	P_2O_5	Na_2O	SO_3	Cl_2	Mg	Unlösl.	Fe_2O_3
Ausnützung .	Na_2O	Unlösl.	K_2O	SO_3	Cl_2	P_2O_5	Mg	CaO	?

Eine Sonderstellung nimmt das Eisen ein. Während dem Versuchskinde durch die sterilisirte Kuhmilch nur 4,8 mg Fe_2O_3 zugeführt wurden, verlor dasselbe durch den Koth 15,3 mg Eisen, oder das 3,187fache der eingeführten Menge.[1])

Ob dieser Umstand irgend welche Schädigung für den betreffenden Organismus bedeutet, lässt sich nicht ohne Weiteres behaupten, da es als Thatsache angenommen wird, dass der kindliche Organismus in den ersten Lebenswochen mehr Eisen ausscheidet, als er mit der Nahrung aufnimmt. Bunge hat diesen Umstand durch eine sinnreiche Hypothese zu erklären versucht, deren Schwerpunkt darin gipfelt, dass das Neugeborene einen gewissen Eisenvorrath bei der Geburt mitbringt. Wie gross dieser Vorrath ist und wie lange er die Ausgaben des kindlichen Organismus zu decken vermag, ist zur Zeit noch ganz unbekannt.

Ueber die Resorptionsverhältnisse beim zweiten Versuch bringt Tabelle XVIII die nöthige Aufklärung.

---

1) Es ist wahrscheinlich, dass das Versuchskind sehr geringe Mengen Fe_2O_3 auch durch den Harn ausgeschieden hat. In 700—800 ccm des Säuglingsharns konnte ich aber kaum nachwoisbare Spuren Fe erhalten.

Tabelle XVIII.

Bezeichnung der einzelnen Bestandtheile	Aufgenommen durch die Nahrung		Ausgeschieden durch den Koth		Ausgenützt von der eingeführten Menge		Ausgenützt in %	Verlust in %
	während des ganzen Versuches	pro die im Mittel	während d. ganzen Versuches	pro die im Mittel	während des ganzen Versuches	pro die im Mittel		
K_2O	1,206 [1])	0,402	0,294	0,098	0,912	0,304	75,62	24,38
Na_2O	0,185	0,062	0,159	0,053	0,026	0,009	14,00	86,00
CaO	0,288	0,096	0,401	0,134	(— 0,113)	(-0,034)		
MgO	0,286	0,095	0,338	0,113	(— 0,052)	(-0,017)		
Fe_2O_3	0,042	0,014	0,026	0,009	0,016	0,006	38,10	61,90
Cl_2	0,141	0,047	0,031	0,010	0,110	0,037	78,00	22,00
SO_3	0,196	0,065	0,273	0,091	(— 0,077)	(-0,026)		
P_2O_5	1,394	0,465	1,028	0,343	0,366	0,122	26,26	73,74
SiO_2	0,081	0,027	0,050	0,017	0,031	0,010	38,27	61,73
Unlösl.	0,210	0,070	0,103	0,034	0,107	0,036	50,96	49,04
Summa	**4,029**	**1,343**	**2,703**	**0,902**	**1,568**	**0,524**		
AbO_2f.Cl_2	0,032	0,011	0,007	0,002				
	3,997	**1,332**	**2,696**	**0,900**				

Durch Wasser und Kufeke-Mehl wurde dem Versuchskinde im Versuche II während des ganzen Versuches, d. h. im Laufe der drei Versuchstage, die Gesammtmenge von nur **3,997** g Mineralstoffen zugeführt, was pro die **1,332** g bedeutet. Das Versuchskind schied durch den Koth im Ganzen **2,696** g aus, oder pro die **0,900** g Mineralstoffe. Daraus folgt, dass die eingeführten Aschebestandtheile nur zu **32,55**% resorbirt wurden, während der Verlust **67,45**% betrug!

Eine solche Ausnützung ist als eine besonders schlechte zu bezeichnen, weil sie eben weit hinter derjenigen, die beim Erwachsenen für die Mineralbestandtheile der Kuhmilch gefunden ist, zurücksteht. Uebrigens will ich gleich hier bemerken, dass der Vergleich kein vollständig zutreffender ist, da es nicht ausgeschlossen ist, dass auch vom Erwachsenen die Salze des Kindermehls schlechter ausgenützt werden, als die Mineralbestandtheile der Kuhmilch.

Was die einzelnen Salze anbetrifft, so ist aus Tabelle XVIII ersichtlich, dass am Besten die Chloride ausgenützt wurden

1) Die Zahlen sind auf drei Decimalstellen abgekürzt.

(78,0 %), sodann folgen: K_2O (75,62 %), unlösliche Bestandtheile (50,96), SiO_2 (38,27 %), Fe_2O_3 (38,1 %), P_2O_5 (26,26 %) und Na_2O mit 14 % Ausnützung!

In Tabelle XIX sind die einzelnen Mineralstoffe den Mengen nach bei der Einfuhr und Ausnützung angegeben.

Tabelle XIX.

Einfuhr . .	P_2O_5	K_2O	CaO	MgO	Unlösl.	SO_3	Na_2O	Cl_2	SiO_2	Fe_2O_3
Ausnützung	Cl_2	K_2O	Unlösl.	SiO_2	Fe_2O_3	P_2O_5	Na_2O	MgO	SO_3	CaO

Aus den angeführten Daten ist ersichtlich, dass mit Ausnahme von K_2O und Na_2O, die sowohl bei der Einfuhr als auch bei der Ausnützung in der Tabelle die gleiche Stellung einnehmen, eine starke Verschiebung der einzelnen Salze vorliegt.

P_2O_5 wurde z. B. in grösster Menge eingeführt, aber erst in 6. Ordnung (mit 26,26 %) ausgenützt, das Gleiche gilt vom CaO, während die SiO_2 und das Fe_2O_3 an 9. und 10. Ordnung eingeführt — bei der Ausnützung in den Rubriken 4 und 5 zu stehen kommen. Hieraus ist bis zu einem gewissen Grade die Ansicht gerechtfertigt, d a s s d i e R e s o r p t i o n s g r ö s s e e i n e s M i n e r a l s t o f f e s i n e r s t e r O r d n u n g n i c h t v o n d e r e i n g e f ü h r t e n M e n g e, s o n d e r n v o n d e r F o r m, i n w e l c h e r d e r s e l b e d e m O r g a n i s m u s d a r g e b o t e n w i r d, a b h ä n g t. Ferner erscheint auch die Ansicht erlaubt, dass der Organismus — andere gleiche Bedingungen vorausgesetzt — diejenigen Salze, deren er zu der betreffenden Wachsthumsperiode in erster Ordnung bedarf, auch aus relativ schlechter ausnützbaren Verbindungen zu resorbiren vermag.

Versuch II ist noch dadurch bemerkenswerth, dass das Versuchskind sich in einem Zustande des p a r t i e l l e n S a l z h u n g e r s befunden hat, und zwar in Betreff von MgO, SO_3 und CaO. Die eingeführten Mengen dieser letzten Mineralstoffe konnten den Bedarf des Versuchskindes nicht decken, und dasselbe schied von den betreffenden Mineralstoffen mehr aus, als eingeführt wurde. Wie hoch das Deficit ist, möchte ich an dieser Stelle nicht entscheiden, da ich vorläufig noch keine Angaben über den Bedarf des Säuglings an einzelnen Mineralstoffen machen

möchte (obgleich sich dieselben bis zu einem gewissen Grade wohl ableiten liessen). Sicher ist jedenfalls, dass der Säugling — unter Verhältnissen, in welchen sich das Versuchskind II befand — grösserer Mengen von den betreffenden Mineralstoffen bedarf, als die eingeführten Mengen + Deficite betragen, denn man darf wohl annehmen, dass auch im wachsenden Organismus die Tendenz desselben, die Ausgaben entsprechend den Einnahmen zu reguliren, zur Geltung kommen kann.

Die Resorptionsverhältnisse des Versuches III sind aus Tabelle XX ersichtlich.

Tabelle XX.

Bezeichnung der Mineralbestandtheile	Aufgenommen durch die Nahrung		Ausgeschieden durch den Koth		Ausgenützt von der eingeführten Menge		Ausgenützt in %	Verlust in %
	während des ganzen Versuches	pro die im Mittel	während des ganzen Versuches	pro die im Mittel	während des ganzen Versuches	pro die im Mittel		
K_2O	9,470[1]	1,575	1,627	0,271	7,843	1,307	82,82	17,18
Na_2O	2,460	0,410	0,592	0,099	1,868	0,311	75,94	24,06
CaO	12,490	2,082	6,852	1,142	5,638	0,937	45,14	54,86
MgO	0,901	0,150	0,566	0,094	0,335	0,056	37,18	62,82
Fe_2O_3	0,059	0,010	0,045	0,007	0,014	0,024	33,73	76,27
Cl_2	2,361	0,393	0,428	0,071	1,933	0,322	81,88	18,12
SO_3	0,875	0,146	0,223	0,037	0,652	0,109	74,52	25,48
P_2O_5	12,363	2,061	5,777	0,963	6,586	1,098	53,28	46,72
Unlösl.	0,592	0,099	0,121	0,020	0,471	0,080	79,56	20,44
Summa	41,571	6,926	16,229	2,704	25,340	4,244		
$AbO_2f.Cl_2$	0,526	0,087	0,096	0,018	0,436	0,073		
	41,045		16,133	2,686	24,904	4,171		
Pro die	6,841	6,839			4,15			

Während der drei Versuchsperioden (6 Versuchstage) wurden dem Versuchskinde **41,045** g Mineralstoffe zugeführt, was pro die **6,841** g ausmacht.

Da durch den Koth **16,133** g (= **2,686** pro die) Salze ausgeschieden wurden, so sind von der eingeführten Menge Mineralstoffe **60,70** % ausgenützt worden, während **39,30** % zu Verlust gegangen sind.

1) Die Zahlen sind auf drei Decimalstellen abgekürzt.

Wenngleich eine solche Ausnützung der Gesammtasche doppelt so schlecht ist als diejenige, welche Rubner und Heubner (a. a. O.) für einen neun Wochen alten Säugling bei Frauenmilchnahrung angeben, so kommt dieselbe immerhin doch den Zahlen, welche Rubner (a. a. O.) für den Erwachsenen fand, sehr nahe und unterscheidet sich vortheilhaft von der besonders schlechten Ausnützung der Mineralstoffe im Versuche II. (Siehe S. 27—29.)

Am Besten wurden im Versuche III die Kalisalze der Kuhmilch ausgenützt (82,82 %), sodann folgte Cl_2 mit 81,88 %, die unlöslichen Verbindungen mit 79,56 %, Na_2O mit 75,94 %, SO_3 mit 74,52 %, P_2O_5 mit 53,28 %, CaO mit 45,14 %, MgO mit 37,18 % und F_2O_3 — 33,73 %.

In Betreff des Natrons und Chlors ist dasselbe zu bemerken, was bei den vorhergehenden Versuchen hervorgehoben wurde, nämlich, dass die Schweissabsonderung beim Versuchskinde nicht controlirt werden konnte.

Tabelle XXI zeigt, wie sich die einzelnen Mineralstoffe betreffs ihrer Ein- und Ausfuhr verhalten.

Tabelle XXI.

Eingeführt durch Kuhmilch . . .	CaO	P_2O_5	K_2O	Na_2O	Cl_2	MgO	SO_3	Unlösl.	Fe_2O_3
Ausgenützt . . .	K_2O	Cl_2	Unlösl.	Na_2O	SO_3	P_2O_5	CaO	MgO	Fe_2O_3

Aus dieser Gegenüberstellung der eingeführten und ausgenützten Mengen ist leicht zu ersehen, dass die verschiedenen Mineralbestandtheile durchaus nicht den eingeführten Mengen nach ausgenützt wurden. Während z. B. die Zufuhr der Kalksalze die grösste war, betrug die Ausnützung derselben nur 45,14 %, wobei 33,73 % als Minimum der Ausnützung für Eisen fungirte.

Um einen besseren Ueberblick über die Resorptionsverhältnisse in den drei Versuchen zu geben, führe ich die Tab. XXII bis XXIII an, wobei Tab. XXII die Ausnützung der Gesammtmineralstoffe, Tab. XXIII dieselben Verhältnisse für die einzelnen Salze veranschaulicht.

Tabelle XXII.

Nummer der Versuche	Eingeführte Asche pro Versuch in g	Pro die in g	Ausgenützt in %	Verlust in %
I	12,800	3,2	53,72	46,28
II	3,997	1,332	32,55	67,45
III	41,045	6,841	60,70	39,30
	Mittlere Ausnützung		48,33	**51,01**
		Maximum	60,70	67,45
		Minimum	32,55	39,30

Aus der Tabelle ist ohne Weiteres ersichtlich, dass die beste Ausnützung der Gesammtasche im Versuche III vorliegt, während im Versuche II die eingeführten Mineralbestandtheile ausserordentlich schlecht ausgenützt wurden. Versuch I weist, in Vergleich zu Versuch III, eine etwas schlechtere Ausnützung auf. Man sieht also, dass die Salze der Kuhmilch — ganz allgemein geurtheilt — viel besser ausgenützt wurden als die Mineralbestandtheile, welche das Kindermehl von Kufeke enthält. Ferner will es scheinen, als ob die Salze der unverdünnten Kuhmilch vom Säuglinge etwas besser ausgenützt werden als die Mineralbestandtheile der verdünnten Kuhmilch (Versuch I), was bis zu einem gewissen Grade von der Concentration der Salzlösungen abhängen dürfte.

Tabelle XXIII.

Bezeichnung der Mineralstoffe	Nummer der Versuche			Mittel	Maximum	Minimum
	I	III	II[1]			
K_2O	67,68	82,82	75,62	75,37	82,82	67,68
Na_2O	87,58	75,94	14,00	59,17	87,58	14,00
CaO	22,36	45,14	—	33,75	45,14	22,36
MgO	37,25	37,18	—	37,22	37,25	37,18
Fe_2O_3	—	33,73	38,10	35,91	38,10	33,73
Cl_2	59,37	81,88	78,10	73,12	81,88	59,37
SO_3	64,10	74,52	—	69,31	74,52	64,10
P_2O_5	46,59	53,28	26,26	42,04	53,28	26,26
Unlösl.	82,95	79,56	50,96	70,16	82,95	50,96

1) Der besseren Uebersicht wegen sind die Versuche I und III in der Tabelle neben einander gestellt.

Ein Blick auf Tab. XXIII zeigt, dass zwischen den unter Rubrik I und III angeführten Zahlen eine deutliche Uebereinstimmung besteht, während die unter Rubrik II angeführten Zahlen, ganz allgemein geurtheilt, eine gewisse Sonderstellung einnehmen. Sieht man von der besseren Ausnützung der Natronsalze im Versuche I ab, die vielleicht thatsächlich gar nicht vorgelegen hat, weil eben die Menge und Zusammensetzung des ausgeschiedenen Schweisses nicht bestimmt wurde, so ergibt sich für den Versuch III durchweg eine bessere Ausnützung der einzelnen Salze, als für den Versuch I. Differenzen — wie sie die MgO und unlöslichen Bestandtheile aufweisen — liegen fast noch in den Fehlergrenzen. Es wird also, wie schon oben bemerkt, bis zu einem gewissen Grade die Ansicht gerechtfertigt erscheinen, dass eine zu starke Verdünnung der Kuhmilch die Ausnützung der in derselben enthaltenen Mineralstoffe im negativen Sinne beeinflussen kann.

Tabelle XXIV gibt die pro die ausgenützten Mengen der einzelnen Mineralstoffe in absoluten Zahlen an.

Tabelle XXIV.

Bezeichnung der Mineralstoffe	Versuche		
	I	II	III
K_2O	0,497	0,304	1,307
Na_2O	0,398	0,009	0,311
CaO	0,168	(— 0,034)	0,937
MgO	0,038	(— 0,017)	0,056
Fe_2O_3	— 3 mg	0,006	0,024
Cl_2	0,103	0,037	0,322
SO_3	0,148	0,026	0,109
P_2O_5	0,338	0,122	1,098
SiO_2	—	0,010	—
Unlösl.	0,052	0,036	0,080
Pro die in Summa	**1,742**	**0,524**	**4,244**

Aus den angeführten Daten ist ersichtlich, dass das Versuchskind im Versuche I täglich **1,742** g ausnützbarer Mineralstoffe erhielt, während dasselbe Versuchskind im Versuche II

nur **0,524** g ausnützbarer Salze pro die erhielt, was kaum ein Drittel der im Versuche I zugeführten Menge bedeutet. Im Versuche III erhielt das Versuchskind das $2^1/_2$fache ausnützbarer Salze im Vergleich mit Versuch I und die achtfache Menge im Vergleich zu Versuch II!

Umsatz der Mineralstoffe.

Unter »Umsatz« der Mineralstoffe ist das procentische Verhältniss der resorbirten »ausgenützten« Menge zu der durch den Harn ausgeschiedenen Menge gemeint.

Tabelle XXV gibt zunächst eine Vorstellung über den Umsatz der Gesammtmengen der Mineralstoffe in den 3 Versuchen.

Tabelle XXV.

I	II	III
62,9	192,60	75,44

Tabelle XXVI bringt die Zahlen für die einzelnen Mineralstoffe.

Tabelle XXVI.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Nummer der Versuche			Mittel aus Versuch I und II
	I	II	III	
K_2O	74,35	126,34	86,19	80,27
Na_2O	40,28	1106,15	110,23	75,26
CaO	8,18	} [1]	1,77	4,97
MgO	12,50	} [1]	66,50	39,50
Cl_2	232,77	104,81	206,52	219,64
SO_3	105,51	[1]	464,63	285,07
P_2O_5	55,86	143,94	53,74	54,80

Der Eisenumsatz ist in der Tabelle nicht angeführt, da die uns zu Gebote stehenden (relativ geringen) Harnmengen zu einer Eisenbestimmung im Harn nicht ausreichten. Bekanntlich wird das Eisen nur in geringen Spuren durch den Harn ausgeschieden; so fand Damaskin[2]) beim Erwachsenen 0,5 — 1,5 mg im

1) Mehr durch den Koth ausgeschieden, als durch die Nahrung eingeführt.

2) Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Dorpat, Bd. 7.

24stündigen Harn. Ich konnte, wie schon oben bemerkt, in 700 ccm Säuglingsharn kaum Spuren von Eisen nachweisen.

Die Cl_2- und SO_3-Ausscheidungen sind in den Versuchen I und III grösser, als die resorbirten Mengen dieser Mineralstoffe.

Im Versuche III ist solches auch mit dem Na_2O der Fall. —

Versuch II nimmt sowohl bezüglich des Umsatzes der Gesammtasche, als auch der einzelnen Mineralstoffe eine Sonderstellung ein. So wurden z. B. von CaO, MgO und SO_3 Mengen durch den Koth ausgeschieden, welche grösser waren als die resorbirten Mengen derselben Mineralstoffe. An Na_2O wurde mehr als das 11fache der resorbirten Menge durch den Harn ausgeschieden; an P_2O_5 fast das $1^1/_2$fache und an K_2O das 1,26fache!

Gesammtbilanz.

Die Tabellen XXVII bis XXVIII veranschaulichen die Gesammteinnahmen und Gesammtausgaben in den drei Versuchen, wobei Tab. XXVII die Daten für die Gesammtasche und Tab. XXVIII dasselbe für die einzelnen Mineralbestandtheile wiedergibt.

Tabelle XXVII.

Nummer der Versuche	Gesammteinfuhr		Gesammtausfuhr (Harn + Koth)		Ansatz, resp. Verlust pro Versuch in g	Ansatz, resp. Verlust pro die in g
	während des Versuches	pro die	während des Versuches	pro die		
I	12,788	3,197	10,253	2,563	+ 2,535	+ 0,634
II	4,006	1,335	5,202	1,734	— 1,196	— 0,399
III	41,057	6,842	34,937	5,823	+ 6,120	+ 1,02

Während in den Versuchen I und III ein Ansatz von Mineralstoffen in der Grösse von **0,634—1,02** g pro die stattgefunden hat, betrug im Versuche II der tägliche Verlust **0,399** g!

Tabelle XXVIII.

Bezeichnung der Mineralstoffe	Versuche I: während des ganzen Versuches	I: pro die im Mittel	II: während des ganzen Versuches	II: pro die im Mittel	III: während des ganzen Versuches	III: pro die im Mittel
	Ansatz, resp. Verlust in g					
K_2O	+ 0,499	+ 0,125	— 0,231	— 0,077	+ 1,083	+ 0,180
Na_2O	+ 0,951	+ 0,238	— 0,261	— 0,087	— 0,192	— 0,034
CaO	+ 0,617	+ 0,154	— 0,156	— 0,052	+ 5,542	+ 0,924
MgO	+ 0,129	+ 0,032	— 0,071	— 0,027	+ 0,112	+ 0,017
Fe_2O_3	+ 0,033	+ 0,008	+ 0,016	+ 0,005	+ 0,014	+ 0,002
Cl_2	— 0,548	— 0,137	— 0,045	— 0,015	— 2,059	— 0,343
SO_3	— 0,032	— 0,008	— 0,436	— 0,145	— 2,380	— 0,397
P_2O_5	+ 0,596	+ 0,149	— 0,162	— 0,054	+ 3,04	+ 0,507
SiO_2			+ 0,031	+ 0,010		
Unlösl.	+ 0,209	+ 0,052	+ 0,107	+ 0,036	+ 0,471	+ 0,079
Summa	+ 2,454	+ 0,613	— 1,208	— 0,403	+ 5,631	+ 0,939
Zu O_2 für Cl_2	0,123	0,030	0,011	0,003	0,464	0,074
	2,577	**0,643**	**— 1,219**	**— 0,406**	**6,095**	**1,013**

Schlussbemerkung.

Ich habe mich begnügen müssen, die Analysenresultate nur kurz zu commentiren, da die verhältnissmässig geringe Anzahl von Versuchen mich von weitgehenden Schlüssen abhält.

Der Erfahrene wird in der Reserve, mit welcher ich die erhaltenen Resultate ausgenützt habe, nur den, jedem wissenschaftlichen Forscher verständlichen und wohl berechtigten Wunsch — der Oberflächlichkeit nicht anheim fallen zu wollen — erblicken, insbesondere wenn es sich um Fragen handelt, die, wie die in vorliegender Arbeit besprochene, zum ersten Male einer systematischen Bearbeitung unterworfen werden.

Ueber den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling.

Von

Dr. **Magnus Blauberg,**

I. Assistent am pharmakologischen Institut der Universität Jurjeff (Dorpat).

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Berlin.)

Einleitung.

In einer früheren Abhandlung[1]) habe ich Beiträge zur Kenntniss des Mineralstoffwechsels beim künstlich ernährten Säugling geliefert; vorliegende Arbeit bildet eine nothwendige Ergänzung derselben und hat den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling zum Gegenstand.

So interessant und belehrend auch Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling an und für sich sind, so können dieselben uns doch nie der Aufgabe entheben, solche Untersuchungen an natürlich (mit Muttermilch) ernährten Säuglingen vorzunehmen. Denn die Lösung der äusserst wichtigen Frage über den Bedarf des Säuglings an verschiedenen Mineralstoffen (bis zum 1. Lebensjahre) kann endgiltig nur auf Grund von Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten und normal gedeihenden Säugling erfolgen. Die bei dergleichen Untersuchungen erhaltenen Resultate bilden die nothwendige Basis, auf welche sich die

1) Diese Zeitschrift, Bd. 40 S. 1.

Lehre vom Mineralstoffwechsel beim Säugling stützen kann und muss.

Die Ausführung solcher Arbeiten ist aber mit sehr grossen Schwierigkeiten verknüpft, denn, ganz abgesehen von den äusserst mühevollen und zeitraubenden Analysen, fällt es auch recht schwer, entsprechende Versuchskinder zu finden. Letzterer Umstand und die Thatsache, dass in der speciellen Litteratur keine ausführlichen Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling vorliegen, veranlassen mich, diese Zeilen schon jetzt der Oeffentlichkeit zu übergeben, umsomehr da ich, zur Zeit mit den verschiedenartigsten Vorarbeiten für den Mineralstoffwechsel beim künstlich und natürlich ernährten Säugling beschäftigt, die Versuche mit den Säuglingen nicht sobald wieder aufnehmen kann.

... In Betreff der Versuchsanordnung verweise ich auf die Arbeit von Geheimrath Rubner und Geheimrath Heubner[1]), in welcher auch die klinischen Details mitgetheilt sind. Was die Methodik anbetrifft, so ist darüber meine Arbeit über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling einzusehen.[2])

Meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Geheimrath Rubner und Herrn Geheimrath Heubner, sage ich an dieser Stelle meinen tiefgefühlten Dank für die gütige Ueberlassung des Untersuchungsmateriales und das Interesse, welches sie meinen Arbeiten entgegengebracht haben.

Experimenteller Theil.

Versuchsobject: Säugling Metzke, fünf Monate alt.
Nahrung: Muttermilch.
Versuchsdauer: sechs Tage.

1) Diese Zeitschrift, Bd. 38.
2) Diese Zeitschrift, Bd. 40 S. 1—35.

A. Einnahme.

Tabelle I.

Versuchs-tage	Menge der getrunkenen Milch in ccm	Menge der getrunkenen Milch in g[1])	Mineralstoffe in der getrunk. Menge in g[2])
I	730	751,17	1,502
II	680	699,72	1,399
III	660	679,14	1,358
IV	545	560,80	1,121
V	705	725,44	1,451
VI	705	725,44	1,451
Summa	4025	4141,71	8,282
Max. (pro die)	730	751,17	1,502
Minimum	545	560,80	1,121
Mittel	670,83	690,28	1,38

An einzelnen Mineralbestandtheilen waren in 100 g der Frauenmilch (Mischmilch) folgende Mengen enthalten:

K_2O	0,0690
Na_2O	0,0049
CaO	0,0394
MgO	0,0068
Fe_2O_3	0,0020
Cl_2	0,0294
SO_3	0,0143
P_2O_5	0,0294
Unlösl.	0,0036
Summa	0,1988
Ab O_2 für Cl_2	0,0066
	0,1922.

1) Pondus specif. 1,029.

2) In 100 g der Muttermilch waren 0,198 — 0,202 % Asche; im Mittel 0,200 %.

Während der sechs Versuchstage nahm demnach das Kind mit der Muttermilch folgende Mengen der einzelnen Mineralstoffe auf (in Gramm):

Tabelle II.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Aufgenommen während des ganzen Versuches	Aufgenommen pro die (im Mittel)
K_2O	2,858	0,4764
Na_2O	0,203	0,0340
CaO	1,632	0,2720
MgO	0,282	0,0470
Fe_2O_3	0,083	0,0140
Cl_2	1,218	0,2030
SO_3	0,592	0,0990
P_2O_5	1,218	0,2030
Unlösl.	0,149	0,0250
Summa	8,235	1,3734
Ab O_2 für Cl_2	0,274	0,046
	7,961	1,3274

B. Ausgaben.

1. Harn.

Die an den einzelnen Versuchstagen ausgeschiedenen Harnmengen sind aus der Tabelle III ersichtlich.

Tabelle III.

Versuchstage	Menge des ausgeschiedenen Harnes in ccm
1.	415
2.	366
3.	408,5
4.	350
5.	377,5
6.	395,5
Summa	2312,5
Maximum (pro die)	415
Minimum (» »)	350
Mittel (» »)	385,4

100 ccm des »Mischharns« enthielten folgende Mengen der einzelnen Mineralstoffe (in Milligramm):

K_2O	58,9
Na_2O	10,5
CaO	8,0
MgO	3,6
Cl_2	3,4
SO_3	16,8
P_2O_5	22,8
Summa	124,0
Ab O_2 für Cl_2	0,76
	123,24.

Tabelle IV zeigt die Mengen der einzelnen Mineralstoffe an, welche das Versuchskind während des ganzen Versuches durch den Harn ausschied.

Tabelle IV.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Während des ganzen Versuches	Pro die im Mittel
K_2O	1,362	0,227
Na_2O	0,243	0,040
CaO	0,185	0,031
MgO	0,083	0,014
Fe_2O_3	Spuren	Spuren
Cl_2	0,079	0,013
SO_3	0,388	0,065
P_2O_5	0,527	0,088
Summa	2,8670	0,478
Ab O_2 für Cl_2	0,0178	0,003
	2,8492	0,475

Durch den Harn wurden die einzelnen Mineralstoffe den Mengen nach in folgender Reihenfolge ausgeschieden: K_2O, P_2O_5, SO_3, Na_2O, CaO, MgO.

2. Koth.

An Koth schied das Versuchskind an den einzelnen Tagen folgende Mengen aus:

Tabelle V.

Versuchstage	Menge des ausgeschiedenen feuchten Kothes	Trockensubstanz in der Gesammtmenge d. feuchten Kothes
1.	26,5	22 g
2.	54,5	
3.	23,6	
4.	54,5	
5.	30,0	
6.	45,3	
Summa	234,4	
Maximum	54,5	
Minimum	23,6	
Mittel pro die	38,907	

Die Trockensubstanz des Kothes wies folgende procentische Zusammensetzung auf:

K_2O	1,630
Na_2O	0,835
CaO	1,797
MgO	0,429
Fe_2O_3	0,099
Cl_2	0,384
SO_3	0,657
P_2O_5	0,599
Unlösl.	0,235
Summa	6,665
Ab O_2 für Cl_2	0,086
	6,579.

Durch den Koth wurden die einzelnen Mineralstoffe den Mengen nach wie folgt ausgeschieden: CaO, K_2O, Na_2O, SO_3, P_2O_5, MgO, Cl_2, Unlösliches Fe_2O_3.

In Tabelle VI sind die absoluten Mengen der einzelnen Mineralstoffe angegeben, wie sie durch den Koth während des ganzen Versuches und pro die im Mittel ausgeschieden wurden.

Tabelle VI.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Ausgeschieden durch den Koth während des ganzen Versuches in g	Ausgeschieden durch den Koth pro die im Mittel in g
K_2O	0,359[1]	0,0599
Na_2O	0,184	0,0307
CaO	0,395	0,0660
MgO	0,094	0,0157
Fe_2O_3	0,022	0,0037
Cl_2	0,084	0,0140
SO_3	0,145	0,0240
P_2O_5	0,132	0,0220
Unlösl.	0,052	0,0087
Summa	**1,467**	**0,2447**
Ab O_2 für Cl_2	0,019	0,0031
	1,448	**0,2416**

Mittel pro die: **0,241.**

Gesammteinnahme und Gesammtausgaben.

Die Gesammteinnahme des Versuchskindes ist aus Tabelle II (S. 39) ersichtlich; die Gesammtausgaben sind in Tabelle VII angeführt.

Tabelle VII.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Ausgeschieden durch Koth und Harn während des ganzen Versuches	Ausgeschieden durch Koth und Harn pro die im Mittel
K_2O	1,721	0,286
Na_2O	0,427	0,071
CaO	0,580	0,096
MgO	0,177	0,029
Fe_2O_3	0,022	0,004
Cl_2	0,163	0,027
SO_3	0,533	0,089
P_2O_5	0,659	0,109
Unlösl.	0,052	0,008
Summa	**4,334**	**0,722**
Ab O_2 für Cl_2	0,037	0,006
	4,297	**0,716**

Pro die im Mittel: **0,716.**

---

1) Die Zahlen sind auf drei Decimalstellen abgekürzt.

Resorptionsverhältnisse.

Die Resorptionsverhältnisse sind in Tab. VIII übersichtlich für die einzelnen Mineralstoffe zusammengestellt; sie ergeben sich aus den in Tab. II und VII (siehe S. 39 u. 42) angeführten Werthen über die Einnahmen und Ausgaben.

Tabelle VIII.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Aufgenommen durch die Nahrung		Ausgeschieden durch den Koth		Ausgenützt von der eingeführten Menge		Ausgenützt in %	Verlust in %
	während d. ganz. Versuches	pro die im Mittel	während d. ganz. Versuches	pro die im Mittel	während d. ganz. Versuches	pro die im Mittel		
K_2O	2,858	0,4764	0,359	0,0599	2,499	0,4165	87,44	12,56
Na_2O	0,203	0,0340	0,184	0,0307	0,019	0,0031	9,36	90,64
CaO	1,632	0,2720	0,395	0,0660	1,237	0,2060	75,80	24,20
MgO	0,282	0,0440	0,094	0,0157	0,188	0,0313	66,67	33,33
Fe_2O_3	0,083	0,0140	0,022	0,0037	0,061	0,0100	74,50	26,50
Cl_2	1,218	0,2030	0,084	0,014	1,134	0,1890	93,10	6,90
SO_3	0,592	0,0990	0,145	0,0240	0,447	0,0745	75,50	24,50
P_2O_5	1,218	0,2030	0,132	0,022	1,086	0,1810	89,17	10,83
Unlösl.	0,149	0,0250	0,052	0,0087	0,097	0,0160	65,10	34,90
Summa	**8,235**	**1,3734**	**1,467**	**0,2447**	**6,768**	**1,1274**		
Ab O_2 für Cl_2	0,274	0,0460	0,019	0,0031	0,255	0,0425		
	7,961	**1,3274**	**1,448**	**0,2416**	**6,513**	**1,0849**		
Pro die im Mittel	**1,327**		**0,241**		**1,085**			

Während der sechs Versuchstage erhielt das Brustkind mit der Muttermilch im Ganzen 7,961 g Mineralstoffe, was pro die 1,327 g ausmacht. Durch den Koth wurden im Ganzen ausgeschieden 1,448 g = 0,241 g pro die. Von der eingeführten Menge der Mineralstoffe wurden demnach 81,82% ausgenützt, während der Verlust 18,18% betrug.

Rubner[1]) fand bei einem 9 Wochen alten Brustkinde den Verlust der Gesammtasche zu 20,58%.

In folgender Tabelle IX sind die Angaben, welche Rubner über die Ausnützung der Gesammtmineralstoffe der Kuhmilch für den Erwachsenen gemacht hat[2]) und die Resultate, welche

1) Rubner u. Heubner, Diese Zeitschrift, Bd. 36 S. 14.

2) Rubner, Diese Zeitschrift, Bd. 15 S. 113 und Bd. 36 S. 60—61.

ich[1]) bei meinen Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling erhalten habe, übersichtlich zusammengestellt.

Tabelle IX

Ernährungsweise	Versuchsperson	Menge der ausgenützten Gesammtmineralstoffe in %	Autor
Kuhmilch	Laboratoriumsdiener	53,20	Rubner
»	»	51,20	»
»	»	58,55	»
Verd. Kuhmilch	Säugling	53,72	Blauberg
Kufekemehl+Wass.	»	82,55	»
Unverd. Kuhmilch	»	60,70	»
Frauenmilch	»	79,42[2])	Rubner
»	»	81,82	Blauberg

Ganz allgemein geurtheilt, darf man wohl sagen, dass die Salze der Frauenmilch vom Säuglinge besser ausgenützt werden als die Mineralbestandtheile der Kuhmilch (besonders der verdünnten). Hierbei muss man aber sich stets dessen bewusst sein, dass die Ausnützung jeglicher Nahrungsstoffe — mithin auch der Mineralstoffe — von einer ganzen Reihe der verschiedenartigsten Faktoren beeinflusst wird, und sei in dieser Hinsicht z. B. nur an Rubner's erschöpfende Arbeit über die Milchnahrung beim Erwachsenen erinnert.

Rubner fand nämlich[2]) den Verlust der Gesammtmineralstoffe beim Erwachsenen bei Milchnahrung bei 3 l pro die = **41,45%** und bei 2,5 l pro die = **24,29%**! — — —

Was die einzelnen Mineralbestandtheile anbetrifft, so wurde in unseren Versuchen Cl_2 am besten, Na_2O am schlechtesten ausgenützt, indem der Verlust beim ersteren nur 6,90, beim letzteren dagegen 90,64% betrug!

Ob diese, jedenfalls sehr schlechte Ausnützung der Natronsalze für die Brustkinder im Alter des Versuchskindes eine physiologische Thatsache ist, oder ob die Verdauungsstörungen, an

1) Blauberg, Diese Zeitschrift Bd. 40 S. 1—35.

2) Diese Zeitschrift, Bd. 36 S. 60—61.

welchen das Versuchskind — wenigstens in den ersten Tagen des Versuches — litt, daran Schuld sind, vermag ich nicht zu entscheiden.

Ausserdem sei auch an dieser Stelle hervorgehoben, dass ich die Schweissabsonderung beim Versuchskinde nicht habe verfolgen können. —

Die Ausnützung der anderen Mineralstoffe ist im Grossen und Ganzen als eine sehr gute zu bezeichnen, denn man sieht, dass P_2O_5 zu 89,17, K_2O — 87,44, CaO — 75,80, SO_3 — 75,50, Fe_2O_3 — 74,50, MgO — 66,67 und die unlöslichen Bestandtheile zu 65,10% ausgenützt wurden.

In Tabelle X sind die einzelnen Mineralstoffe, den eingeführten und ausgenützten Mengen nach geordnet, angeführt.

Tabelle X.

Eingeführt	K_2O	CaO	Cl_2	P_2O_5	SO_3	MgO	Na_2O	Unlösl.	Fe_2O_3
Ausgenützt	Cl_2	P_2O_5	K_2O	CaO	SO_3	Fe_2O_3	MgO	Unlösl	Na_2O

Sieht man von SO_3 und den unlöslichen Bestandtheilen ab, die sowohl bei der Einfuhr als auch bei der Ausnützung in den gleichen Rubriken zu stehen kommen, so lassen sich für die einzelnen Mineralbestandtheile merkliche Verschiebungen constatiren. —

In Tabelle XI habe ich die Ausnützungswerthe, welche ich bei meinen Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling[1]) erhalten habe, den Werthen, welche ich bei vorliegender Untersuchung fand, gegenübergestellt.

Tabelle XI.

Nummer der Versuche	Art der Ernährung der Säuglinge	Mineralstoffe								
		K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Fe_2O_3	Cl_2	SO_3	P_2O_5	Unl.
I	Verd. Kuhmilch	67,68	87,58	22,36	37,25	Minus	59,37	64,10	46,59	82,95
II	Kufekemehl+Wass.	75,62	14,00	Minus	Minus	38,1	78,0	Minus	26,26	50,96
III	Unverd. Kuhmilch	82,82	75,94	45,14	37,18	33,73	81,88	74,52	53,28	79,56
IV	Frauenmilch	87,44	9,36	75,80	66,67	74,50	93,10	75,50	89,17	65,10

1) Diese Zeitschrift, a. a. O.

Sehen wir vom Versuche mit dem Kufeke-Mehl, während welchen sich das Versuchskind im Zustande eines partiellen Mineralstoffhungers befand, ab, und lassen wir die schlechte Ausnützung der Natronsalze im Versuche IV bei Seite, so ist aus der Tabelle XI ohne Weiteres zu ersehen, dass die Salze der Frauenmilch vom Säuglinge viel besser ausgenützt wurden, als die Mineralbestandtheile der Kuhmilch.

Ganz besonderes Interesse verdienen die Versuche III und IV, da die beiden Versuchskinder annähernd gleich alt waren (6 Monate — Versuch III, 5 Monate — Versuch IV) und natürliche und künstliche Ernährung sich hier gegenüberstehen. Vergleicht man die Resultate dieser beiden Versuchsreihen, so ergibt sich (mit Ausnahme der schon oben erwähnten schlechten Ausnützung der Natronsalze und einer etwas schlechteren Ausnützung der »unlöslichen Bestandtheile«) in der Versuchsreihe IV durchweg eine viel bessere Ausnützung der einzelnen Mineralstoffe. Ganz besonders tritt letztere für Fe_2O_3, MgO, CaO und P_2O_5 hervor, während beim Cl_2, K_2O und SO_3 der Unterschied kein so grosser ist. Da es nicht uninteressant sein dürfte, die eingeführten und ausgenützten absoluten Mengen der einzelnen Mineralstoffe in den von mir ausgeführten Versuchen zu kennen, so führe ich in den Tabellen XII und XIII die diesbezüglichen Daten an, indem ich dieselbe wieder meinen Untersuchungen[1]) über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling entnehme.

Tabelle XII.

Nummer der Versuche	Nahrung des Säuglings	Eingeführte Mengen der Mineralstoffe		Ausgeschieden durch den Koth		Ausgenützt von der eingeführten Menge		Ausgenützt in %
		währd. d. ganz. Versuches	pro die im Mittel	währd. d. ganz. Versuches	pro die im Mittel	währd. d. ganz. Versuches	pro die im Mittel	
I	Verd. Kuhmilch	12,800	3,197	5,924	1,483	6,875	1,719	53,72
II	Kufekemehl+Wass.	3,997	1,332	2,696	0,900	1,568	0,524	32,55
III	Unverd. Kuhmilch	**41,045**	**6,839**	**16,133**	**2,686**	**24,904**	**4,171**	**60,70**
IV	Frauenmilch	**7,961**	**1,327**	**1,448**	**0,2416**	**6,513**	**1,085**	**81,82**

Da die Versuchsdauer bei den verschiedenen Versuchen eine verschiedene war, so müssen wir beim Commentiren der

1) a. a. O.

Tabelle XII die pro die angegebenen Mengen in Betracht ziehen.

Man ersieht aus der Tabelle XII, dass die grössten Mengen von Mineralstoffen im Versuche III (unverdünnte Kuhmilch) dem Versuchskinde zugeführt wurden — 6,839 g pro die; darauf folgen: Versuch I (verdünnte und sterilisirte Kuhmilch) mit 3,197 g, Versuch II (Kufeke-Mehl + Wasser) mit 1,332 g und schliesslich Versuch IV (Frauenmilch) mit 1,327 g Mineralstoffen pro die. Am besten wurden die Salze der Frauenmilch resorbirt, dann folgen: unverdünnte Kuhmilch, verdünnte Kuhmilch und schliesslich Kufeke-Mehl.

In Tabelle XIII sind die Mengen der einzelnen Mineralstoffe, welche die Versuchskinder in den verschiedenen Versuchen pro die aufnahmen, angeführt.

Tabelle XIII.

Nummer der Versuche	Nahrung der Versuchskinder	Menge der ausgenützten, d. h. resorbirten Mineralstoffe pro die								
		K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Fe_2O_3	Cl_2	SO_3	P_2O_5	Unl.
I[1]	Verd. Kuhmilch	0,497	0,398	0,168	0,038	Minus	0,103	0,148	0,338	0,052
II	Kufekemehl+Wass.	0,304	0,009	Minus	Minus	0,006	0,037	Minus	0,122	0,036
III	Unverd. Kuhmilch	1,307	0,311	0,937	0,056	0,002	0,322	0,109	1,098	0,080
IV	Muttermilch	0,417	0,003	0,206	0,031	0,010	0,189	0,075	0,181	0,016

Von besonderem Interesse sind die Versuche III und IV, weil die beiden Versuchskinder, wie schon oben bemerkt wurde, fast in gleichem Alter standen, und weil sich hier künstliche und natürliche Ernährung gegenüberstehen. Beiden Versuchen ist das gemeinsam, dass kein Mineralstoffhunger bestanden hat, wie er im Versuche II für CaO, MgO und SO_3, im Versuche I — für Fe_2O_3 vorlag. Betrachten wir aber die resorbirten Mengen der einzelnen Mineralstoffe, so finden wir zwischen Versuch III und IV sehr ausgesprochene Differenzen. Mit Ausnahme des Eisens, das im Versuche IV in viermal grösserer Menge resorbirt wurde, sind die im Versuche III pro die resorbirten Mengen der einzelnen Mineralstoffe viel grössere. — Ob dieser Umstand eine »Uebererernährung« mit

1) Diese Zeitschrift, a. a. O.

Mineralstoffen bedeutet, oder ob derselbe durch individuelle Eigenthümlichkeiten des betreffenden Versuchskindes bedingt wurde, kann ich vorläufig noch nicht entscheiden, weil das verhältnissmässig geringe Versuchsmaterial dazu die nöthigen Anhaltspunkte nicht geben kann.

Eine gewisse Uebereinstimmung besteht auch zwischen den Versuchen IV und I (verdünnte Kuhmilch). Man ersieht aus Tabelle XIII, dass zwischen den in beiden Versuchen ausgenützten Mengen der einzelnen Mineralstoffe (mit Ausnahme von Na_2O und P_2O_5) kein erheblicher Unterschied besteht. Wohl aber bestand ein solcher in Betreff der Zufuhr der einzelnen Mineralstoffe, denn die Mineralstoffe der verdünnten und sterilisirten Kuhmilch wurden nur zu 53,72 % ausgenützt, während die Aschenbestandtheile der Frauenmilch zu 81,82 % resorbirt wurden. —

Umsatz[1]) der Mineralstoffe.

Da während des ganzen Versuches von der eingeführten Menge 6,513 g resorbirt und durch den Harn 2,8492 g Mineralstoffe ausgeschieden wurden, so beträgt der Umsatz der Gesammtasche 43,74 %.

Beim künstlich ernährten Säugling fand ich[2]) für den Umsatz der Gesammtasche folgende Werthe:

Tabelle XIV.

Ernährung des Säuglings	Umsatz der Gesammtasche in %
Verdünnte Kuhmilch	62,90
Kufekemehl + Wasser	192,60
Unverdünnte Kuhmilch	75,44
Muttermilch	43,74

Es ist zu ersehen, dass der Umsatz der Gesammtasche bei der Ernährung des Säuglings mit verdünnter Kuhmilch dem

1) Unter Umsatz ist das procentische Verhältniss der resorbirten (»ausgenützten«) Menge zu der durch den Harn ausgeschiedenen Menge gemeint.

2) Diese Zeitschrift, a. a. O.

Umsatz des Brustkindes am nächsten kommt, während derselbe bei unverdünnter Kuhmilch ein energischerer war und beim Kufeke-Mehl schliesslich das Versuchskind fast das Doppelte von der eingeführten Menge der Aschebestandtheile zersetzte, wobei, aller Wahrscheinlichkeit nach, auch ein Abschmelzen von Geweben stattfand.

Der Umsatz der einzelnen Mineralstoffe ist aus folgender Zusammenstellung ersichtlich:

Tabelle XV.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Umsatz in %
K_2O	54,50
Na_2O	1289,40
CaO	15,00
MgO	44,15
Fe_2O_3	—
Cl_2	6,96
SO_3	86,80
P_2O_5	48,52

Der Eisenumsatz ist in dieser Tabelle nicht angeführt, weil die uns zu Gebote stehenden Harnmengen zu einer Eisenbestimmung nicht ausreichten. — Sieht man von dem Na_2O, von welchem das 12,89fache der resorbirten Menge durch den Harn ausgeschieden wurde, ab, so ist der grösste Umsatz auf SO_3 gefallen, sodann folgen: K_2O, P_2O_5, MgO, CaO und Cl_2. —

In Tabelle XVI sind die für den Umsatz der einzelnen Mineralstoffe bei künstlicher Ernährung erhaltenen Resultate denjenigen, die in vorliegendem Versuch erhalten wurden, gegenübergestellt. Da im Versuche II sich das Versuchskind in Mineralstoffhunger befand, führe ich hier nur die für Versuch I und III erhaltenen Daten an.

(Siehe Tabelle auf Seite 50.)

Diese Zahlen bedürfen keiner eingehenden Commentarien, da die Eigenthümlichkeiten der einzelnen Versuche deutlich zum Ausdruck gekommen sind.

Tabelle XVI.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Ernährungsweise		
	Verdünnte, sterilisirte Kuhmilch	Unverdünnte Kuhmilch	Muttermilch
	Umsatz in %		
K_2O	74,35	86,19	54,50
Na_2O	40,28	110,23	1278,90
CaO	8,18	1,77	15,00
MgO	12,50	66,50	44,15
Cl_2	232,77	206,52	6,96
SO_3	105,51	464,63	86,80
P_2O_5	55,86	53,74	48,50

Gesammtbilanz.

Um die höchst wichtige Frage vom Ansatz der Mineralstoffe zu entscheiden, ist es nöthig, die Gesammteinnahmen und Gesammtausgaben an Mineralstoffen während des Versuches einander gegenüberzustellen. Die Gesammteinnahme ist aus Tabelle II (S 39) ersichtlich, die Gesammtausgaben sind in Tabelle VII (S. 42) zusammengestellt.

Während des ganzen Versuches (6 Versuchstage) wurden dem Kinde 7,961 g Mineralstoffe durch die Muttermilch zugeführt; durch Harn und Koth schied das Versuchskind im Ganzen 4,297 g Mineralbestandtheile aus.

Es hat demnach im Laufe des Versuches ein Ansatz von 3,664 g Mineralstoffen für die ganze Versuchsperiode oder von 0,6107 g pro die stattgefunden.

Wie sich dieser Ansatz auf die einzelnen Mineralbestandtheile pro Periode und die vertheilt, ist aus Tabelle XVII ersichtlich.

(Siehe Tab. XVII auf S. 51.)

Rubner und Heubner fanden bei ihrem exakten und grundlegenden Versuch über die natürliche Ernährung des Säuglings[1]) den Ansatz der »Asche« (Gesammtmineralstoffe) pro die für einen $2^1/_2$ Monate alten Säugling = 0,15 g. Es sei hiebei

1) Diese Zeitschrift, Bd. 36 S. 42.

Tabelle XVII.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Ansatz, resp. Verlust pro Periode in g	Ansatz, resp. Verlust pro die in g
K_2O	+ 1,137	+ 0,1895
Na_2O	— 0,224	— 0,0373
CaO	+ 1,052	+ 0,1754
MgO	+ 0,105	+ 0,0175
Fe_2O_3	+ 0,061	+ 0,0100
Cl_2	+ 1,055	+ 0,1760
SO_3	+ 0,059	+ 0,0098
P_2O_5	+ 0,559	+ 0,0932
Unlösl.	+ 0,097	+ 0,0160
Summa	+ 3.901	+ 0,6501
Ab O_2 für Cl_2	0,237	0,0394
	3,664	0,6107

aber besonders hervorgehoben, dass im Versuche Rubner-Heubner der NaCl-Gehalt im Schweisse des Versuchskindes bestimmt und mit 0,158 NaCl pro die in Abzug gebracht wurde. In meinem Versuche konnte der Gehalt des Schweisses an NaCl[1]) nicht bestimmt werden. Adoptire ich die von Rubner beobachtete NaCl-Ausscheidung auch für das Versuchskind Metzke, so ergiebt sich immerhin für dasselbe ein täglicher Ansatz von 0,4527 (0,6107—0,158) g Mineralstoffen, d. h. der 6 Monate alte Säugling hat, im Vergleich mit dem $2^1/_2$ Monate alten, mehr als das Dreifache von »Aschebestandtheilen« pro die angesetzt.

Beim künstlich ernährten Säugling fand ich[2]) folgende Werthe für den Ansatz der »Aschebestandtheile« (Gesammtmineralstoffe) pro die.

Tabelle XVIII.

Ernährungsweise der Säuglinge	Ansatz von Mineralstoffen pro die in g (ohne Correctur)	Ansatz von Mineralstoffen pro die (mit Correctur 0,158 g NaCl pro die)
Verdünnte Kuhmilch	+ 0,634	+ 0,476
Kufekemehl + Wasser	— 0,299	— 0,457
Unverdünnte Kuhmilch	+ 1,02	+ 0,862
Muttermilch	+ 0,6107	+ 0,453

1) Von anderen Mineralstoffen (Ca, Mg, Ka) sind im Schweisse kaum Spuren enthalten.

2 a. a. O.

Aus dieser Zusammenstellung ist ohne Weiteres zu ersehen, dass der Ansatz der Gesammtmineralstoffe bei Ernährung mit Muttermilch fast dem Ansatz von Aschebestandtheilen gleicht, der bei der Ernährung des Säuglings mit verdünnter Kuhmilch erzielt wurde. Das mit unverdünnter Kuhmilch ernährte Kind setzte aber, im Vergleich mit dem Brustkinde, fast das Doppelte von Mineralstoffen an.

Wie sich der Ansatz der »Asche« auf die einzelnen Mineralstoffe vertheilt, ist aus Tabelle XIX ersichtlich.

In Tabelle XIX habe ich, der besseren Uebersicht wegen, auch die Resultate, den Ansatz, resp. Verlust von Mineralstoffen betreffend, angeführt, welche ich bei meinen schon mehrfach citirten Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling erhalten habe.

Tabelle XIX.

Bezeichnung der einzelnen Mineralstoffe	Ernährungsweise der Säuglinge							
	verdünnte Kuhmilch (sterilisirt)		Kufekemehl + Wasser		unverdünnte Kuhmilch		Muttermilch	
	Ansatz, resp. Verlust von Mineralstoffen in g							
	währd. d. ganz. Vers.	pro die im Mittel	währd. d. ganz. Vers.	pro die im Mittel	währd. d. ganz. Vers.	pro die im Mittel	währd. d. ganz. Vers.	pro die im Mittel
K_2O	+ 0,499	+ 0,125	− 0,231	− 0,077	+ 1,083	+ 0,180	+ 1,137	+ 0,1895
Na_2O	+ 0,951	+ 0,238	− 0,261	− 0,087	− 0,192	− 0,034	− 0,224	− 0,0373
CaO	+ 0,617	+ 0,154	− 0,156	− 0,052	+ 5,542	+ 0,924	+ 1,052	+ 0,01754
MgO	+ 0,127	+ 0,032	− 0,071	− 0,027	+ 0,112	+ 0,017	+ 0,105	+ 0,0175
Fe_2O_3	+ 0,033	+ 0,008	+ 0,016	+ 0,005	+ 0,014	+ 0,002	+ 0,061	+ 0,010
Cl_2	+ 0,548	− 0,137	− 0,045	− 0,015	− 2,059	− 0,343	+ 1,055	+ 0,1760
SO_3	+ 0,032	− 0,008	− 0,436	− 0,145	− 2,380	− 0,397	+ 0,059	+ 0,0098
P_2O_5	+ 0,596	+ 0,149	− 0,162	− 0,054	+ 3,040	+ 0,507	+ 0,559	+ 0,0932
Unlösl.	+ 0,209	+ 0,052	+ 0,107	+ 0,036	+ 0,471	+ 0,079	+ 0,097	+ 0,016
							+ 3,901	+ 0,6501
					Ab O_2 für Cl_2		− 0,237	0,0394
							+ 3,664	+ 0,6107

Ganz besonderes Interesse beansprucht ein Vergleich des Ansatzes der einzelnen Mineralstoffe in den Versuchen mit unverdünnter Kuhmilch und Muttermilch, weil die beiden Versuchskinder in annähernd gleichem Alter standen.

Wir sehen, dass der tägliche Ansatz von K_2O und MgO in beiden Versuchen fast der gleiche war. Dasselbe gilt von dem Verluste an Na_2O. Dagegen wurde an Eisen bei Muttermilchnahrung das Fünffache angesetzt, und während bei Kuhmilchnahrung gar kein Ansatz von Cl_2 und SO_3 stattfand (sogar Verluste), setzte das mit Muttermilch ernährte Kind, besonders vom Cl, nicht unbedeutende Mengen an. CaO und P_2O_5 wurden aber im Versuche mit unverdünnter Kuhmilch in fast 6facher, und die unlöslichen Bestandtheile in 5facher Menge, im Vergleich zum Muttermilch-Versuch, angesetzt.

Da wir jedenfalls die Verhältnisse, wie sie bei Muttermilchnahrung vorliegen, als die normalen aufzufassen haben, so erscheint — wenigstens bis zu einem gewissen Grade — die Ansicht gerechtfertigt, dass man es bei der Ernährung der Säuglinge mit Kuhmilch, mit einer Ueberernährung bezüglich gewisser Mineralstoffe zu thun hat und diese partielle Ueberernährung durch die Verdünnung der Kuhmilch nur einseitig ausgeglichen wird.

Wie weit lässt sich der Eiweisszerfall durch Leimzufuhr einschränken.

Von

Joseph Kirchmann.

(Aus dem physiologischen Institut der thierärztlichen Hochschule zu München.)

Die Bestrebungen, den Leim oder vielmehr das leimgebende Gewebe zur Ernährung des Menschen nutzbar zu machen, sind schon ziemlich alte; die Ansichten über den Werth desselben waren jedoch zu verschiedenen Zeiten sehr wechselnde. Bald hielt man den Leim für vollständig zwecklos, ja sogar schädlich für den Organismus, bald jedoch glaubte man, in ihm ein sehr gutes und billiges Nährpräparat gefunden zu haben.[1])

Erst nachdem Carl Voit die einschlägigen Untersuchungsmethoden besser ausgearbeitet und damit die Grundlagen für die experimentelle Behandlung solcher Ernährungsfragen geschaffen hatte, war auch ein sicherer Entscheid über den Nährwerth des Leimes zu bringen.

Carl Voit selbst hat zuerst mit Bischoff[2]) zusammen durch eine Reihe eingehender Versuche klar gezeigt, dass der Leim ein Nährstoff ist, der zwar das Eiweiss nicht völlig zu ersetzen vermag, aber dasselbe doch theilweise und noch in viel höherem Grade als die Kohlenhydrate und Fette vor der Zersetzung schützt.

---

1) Einen ausführlichen historischen Ueberblick hat Carl Voit in Hermann's Handbuch Bd. 6 S. 396 gegeben.

2) Bischoff u. Voit, Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers 1860, S. 215.

Später hat Carl Voit[1]) allein diese Frage weiter verfolgt; er hat die Eiweisszersetzung bei Fütterung von Leim und Fleisch, Leim und Fett und von Leim allein untersucht, und dabei gefunden, dass der Leim stets Eiweiss erspart, da ohne ihn immer mehr Eiweiss zersetzt wurde. Derselbe fasst die Resultate seiner Untersuchungen in folgenden Worten zusammen: »Der Leim übt diese Wirkung bei grösseren und kleineren Quantitäten des zugleich mit demselben gegebenen Fleisches, und er hat sie namentlich bei kleineren in viel höherem Maasse als Fett und Kohlenhydrate. Es lässt sich nachweisen, dass reichliche Mengen von Leim mehr Eiweiss ersparen, dass aber stets noch Eiweiss vom Körper hergegeben wird, auch wenn man zu viel Eiweiss die grössten Mengen Leim hinzufügt. Ein gleichzeitiger Zusatz von Fett zu Leim macht jedoch ein stärkeres Sinken des Eiweissumsatzes als Leim allein.«

Die Versuche Voit's sind von anderen Forschern vielfach nachgemacht worden, und haben auch sie ganz analoge Ergebnisse erhalten. Insbesondere aber war es die Frage über die Grösse der Eiweissersparniss, welche weitere Bearbeitungen fand.

So hat Imm. Munk[2]) die Eiweissmenge zu ermitteln versucht, welche neben dem Leim noch gegeben werden muss, um den Körper im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, und kam dabei zu dem Resultate, dass bei Leimzugabe zur Erhaltung des Eiweissbestandes halb so viel Eiweiss nöthig ist, als im Hungerzustande zersetzt wird.

Versuche mit Leimpeptonen lieferten ähnliche Resultate. Otto Ganz,[3]) welcher Fütterungsversuche mit dem C. Paal'schen Glutinpepton gemacht hat, sagt: »Das C. Paal'sche Glutinpepton ist im Stande, einen Hund, dem eine ungenügende Menge stickstoffhaltiger Nahrung in Form von Fleisch zugeführt wird, im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, und zwar gelingt es, mehr als die Hälfte des gesammten Stickstoffbedarfes durch Glutinpepton zu decken.«

1) Carl Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 8 S. 297.
2) Imm. Munk, Pflüger's Archiv Bd. 58 S. 309.
3) Otto Ganz, Inaug.-Dissert., Erlangen.

Gerlach[1]) stellte durch Verdauung ein Glutinpepton her, und fand bei Verfütterung desselben an Hunde, dass es zwar ein gutes Sparmittel ist, welches einen hohen Procentsatz des Eiweisses in der Nahrung vertreten kann, aber allein nicht im Stande ist, das Nahrungseiweiss zu ersetzen.

Durch all' diese Arbeiten wurde unsere Erkenntniss nicht viel weiter geführt, als durch die Voit'schen Versuche schon bekannt war, insbesondere haben auch sie keine sicheren Werthe über die Grösse der Eiweissersparniss bei Leimzufuhr zu erbringen vermocht. Und doch wären gerade diese von theoretischer wie praktischer Bedeutung.

Der Leim theilt bekanntlich die Eigenschaft, eiweisssparend zu wirken, mit den übrigen Nährstoffen, den Fetten und Kohlenhydraten. Auch dafür hat Carl Voit[2]) die grundlegenden Versuche ausgeführt, und es wurden seine Resultate von anderen Forschern im Grossen und Ganzen bestätigt. Während aber, wie gesagt, über die Grösse der Eiweissersparung für den Leim bisher keine sicheren Werthe bekannt sind, konnten durch die Untersuchungen von Erwin Voit und Korkunoff[3]) für die Fette und Kohlenhydrate genauere Werthe aufgestellt werden.

Herr Professor Erwin Voit forderte mich daher auf, diese Lücke auszufüllen, und auch über die Leimwirkung genauere Werthe zu ermitteln; doch sollte bei mir die Fragestellung eine etwas andere sein.

Erwin Voit und Korkunoff gingen in ihren Versuchen darauf aus, diejenige Eiweissmenge zu finden, welche bei Zugabe von Fett oder Kohlenhydraten den Bedarf an Eiweiss eben zu decken vermochte, und bezeichneten diese Eiweissmenge als physiologisches Eiweissminimum. Meine Aufgabe dagegen sollte sein, zu untersuchen, wie weit bei Leimfütterung die Eiweisszersetzung überhaupt vermindert werden könne.

---

1) Die Peptone von Gerlach, Hamburg und Leipzig 1891.

2) Carl Voit, Zeitschr. f. Biol. Bd. 8 S. 297.

3) Erwin Voit u. Korkunoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. 32 S. 58.

Die Fragen, welche ich mir vorlegte, waren:

1. Wie weit lässt sich die Eiweisszersetzung durch Leimzufuhr herabdrücken und mit welcher Leimmenge wird diese maximale Wirkung erreicht?
2. Wie ändert sich die Grösse der Eiweisszersetzung mit der Grösse der Leimzufuhr?

A. Versuchsergebniss.

Da es mir, wie gesagt, vor Allem auf die Frage ankam, wie weit der Eiweisszerfall im Organismus unter der Einwirkung der Leimzufuhr herabgedrückt werden kann, war es das Einfachste und Sicherste, die Versuche bei Fütterung mit Leim allein ohne Eiweisszugabe auszuführen; am sichersten insofern, da, wie bekannt, jede Eiweisszufuhr den Eiweisszerfall erhöht, und am einfachsten, weil bei reiner Leimzufuhr der Eiweisszerfall direct aus dem Stickstoffverlust des Körpers zu entnehmen war. Meine nächste Aufgabe war es daher, einen möglichst eiweissfreien Leim herzustellen.

Der käufliche Leim enthält, wie dies schon von verschiedener Seite betont ist, kleine Mengen von Eiweiss. Auch ich selbst habe mich für den französischen Leim wenigstens, der wohl am reinsten ist und ausschliesslich zu Versuchszwecken benutzt wird, von seiner Verunreinigung mit Eiweiss überzeugt. Derselbe gab folgende Reactionen:

Leimqualität	I	II	III
Lösung	klar	schwach opalescir.	gelblich
Reaction	schwach sauer	sehr schwach sauer	neutral
Biuretreaction	intensiv violett	intensiv violett	intensiv violett
Millonsreaction	beim Kochen färbt sich die Flüssigkeit roth mit einer Spur rothgefärbt. Niederschlags	wie bei I	beim Kochen färbt sich die Flüssigkeit roth mit deutlich rothgefärbtem Niederschlag
Ferrocyankalium-Essigsäurereaction	schwache Trübung	leichter Niederschlag	deutlicher Niederschlag
Xanthoproteïnreaction	beim Kochen schwache Gelbfärbung, welche bei Zusatz von NH_4 deutlicher hervortritt		
Bleizucker	0	0	0
Bleiessig	0	0	0

Die Reactionen wurden mit 1 proc. Leimlösungen ausgeführt. Da Gerlach[1]) in seinem, der ganzen Herstellung nach eiweissfreien Leime wohl eine schwache Biuret- und Xanthoproteïn-Reaction, dagegen weder eine Fällung und Färbung mit Millons-Reagens, noch eine Fällung mit Essigsäure und Ferrocyankalium erhalten hat, so weisen diese Reactionen wohl auf einen geringen Gehalt an Eiweiss hin. Ich suchte deshalb den Handelsleim von diesen kleinen Mengen Eiweiss zu befreien und zwar in folgender Weise:

Die Gelatineplatten (französischer Leim I. Qualität) wurden zuerst in Wasser zum Quellen gebracht, dann in grossen Ueberschuss 10proc. Kochsalzlösung eingelegt und einige Zeit darin liegen gelassen; hierauf in Wasser und schliesslich in Alkohol ausgewaschen, an Glasstäben aufgehängt und an der Luft getrocknet. Da aber der auf solche Weise präparirte Leim noch einen sehr hohen Kochsalzgehalt zeigte, so wurde er in fliessendem Wasser entsalzt und auf dem Wasserbade bis zur zähen Consistenz eingedampft, die Masse noch warm in lange Fäden ausgezogen und nach dem Erkalten mit der Scheere zerkleinert, nachträglich noch auf dem Wasserbade 24 Stunden getrocknet und schliesslich im Mörser nicht ohne Schwierigkeiten zerstossen.

Der auf diese Weise gereinigte Leim gab in 1 proc. Lösung folgende Reactionen:

Lösung	klar
Reaction	neutral
Biuretreaction	violette Färbung
Millonsreagens	beim Kochen Rosafärbung der Flüssigkeit ohne Niederschlag
Xanthoproteïnreaction	schwache, gelbliche Färbung, bei Zusatz von NH_4 deutlicher
Ferrocyankalium-Essigsäurereaction	0
Bleizucker	0
Bleiessig	0

1) Die Peptone von Gerlach, Hamburg und Leipzig 1891.

Aus dem Fehlen der Ferrocyankalium-Essigsäure-Reaction, wie des Niederschlages beim Kochen mit Millons-Reagens lässt sich entnehmen, dass in diesem Präparate Eiweiss entweder gar nicht oder doch nur in Spuren enthalten sein kann.

Ich habe mich schliesslich auch noch davon überzeugt, wie weit das Präparat mit stickstoffhaltigen Zersetzungsproducten verunreinigt ist, mittels einer Methode, welche Herr Professor Erwin Voit zu diesem Zwecke mir angegeben. Sie beruht darauf, dass Eiweiss wie Leim in saurem, mit Salz versetztem Alkohol unlöslich ist, während die stickstoffhaltigen Zersetzungsproducte, um die es sich hier handeln könnte, darin sich auflösen. Herr Professor Voit wird an einem anderen Ort darüber näher berichten. Ich möchte deshalb nur die auf Leim bezüglichen Angaben anführen.

Von einer 5proc. Leimlösung, deren Stickstoffgehalt bestimmt worden war, wurden ungleiche Volumina mit Salzsäure so weit angesäuert, bis an dem Auftreten der Tropäolin-Reaction eine Spur freier Salzsäure erkennbar war; hierauf wurden dazu je 5 ccm einer 20proc. Lösung von schwefelsaurem Natron (1 g schwefelsaures Natron in Substanz) gegeben und die Flüssigkeit mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt, dann mit Alkohol von 96% auf 250 ccm gebracht und 24 Stunden stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltrirt, von dem Filtrate eine bestimmte Menge weggenommen, nach Zusatz einiger Tropfen Schwefelsäure abgedampft und darin nach Kjeldahl der Stickstoff bestimmt.

Ist das Glutin in saurem Alkohol etwas löslich, so muss das Filtrat in allen Proben unabhängig von der verwendeten Leimmenge procentisch denselben Stickstoffgehalt besitzen, weil durch gleiche Menge Flüssigkeit gleiche Mengen Glutin in Lösung gebracht werden müssen. Ist dagegen das Glutin unlöslich, aber eine Verunreinigung mit anderen stickstoffhaltigen Körpern im Leim vorhanden, so muss die Stickstoffmenge im Filtrate proportional der verwendeten Leimmenge zunehmen. Der Stickstoff des Filtrates muss also, auf den Stickstoff der verwendeten Leimmenge bezogen, den gleichen Werth ergeben.

Ich habe nach dieser Richtung verschiedene Versuche mit den verschiedensten Leimmengen angestellt und immer die gleichen Resultate erhalten.

Ich fand folgende Mengen Stickstoff in Gramm:

Verwendete Leimlösung	In der verwend. Leimlösung	in 250 ccm sauerem Alkohol	von 100 g Gesammt-N löslich
15 ccm	0,1285	0,0039	3,04
40 »	0,3427	0,0105	3,06

Die Zahlen weisen darauf hin, dass das Glutin in der gewählten Flüssigkeit vollständig unlöslich ist, und dass der Stickstoffgehalt des Filtrates auf eine Verunreinigung dieses Präparates mit anderen stickstoffhaltigen Körpern bezogen werden muss.

Das Präparat hat somit folgende Zusammensetzung:

In 100 trockenem Leim sind enthalten in Gramm:

Stickstoff	17,54
Stickstoff, löslich .	0,54
Asche	2,72
Asche, löslich . .	0,99

Die Versuchsanordnung war nun folgende: Das Thier kam in einen geräumigen Versuchskäfig, der mit etwas geneigtem Blechboden und Abflussrinne versehen war, um den allenfalls abgehenden Harn in einem untergestellten Glase auffangen zu können; doch kam eine solche freiwillige Entleerung des Harnes nur in einem Versuche vor.

Das Versuchszimmer wurde immer, so weit als möglich, auf gleicher Temperatur erhalten. Dieselbe wurde fünfmal im Tage, und zwar um 10 Uhr Vormittags, 3 Uhr Mittags, 7 Uhr Abends, 10 Uhr Abends und 7 Uhr Früh notirt und daraus die Mitteltemperatur für den Versuchstag berechnet.

Der Harn wurde mittelst des Katheters entleert, und zwar wurde während der Hungertage nur einmal, während der Fütterungstage je zweimal katheterisirt, wobei am Schlusse jeder

Tagesperiode die Blase mit warmem Karbolwasser so la ıge ausgespült wurde, bis das Waschwasser völlig klar und farblos ablief, wozu gewöhnlich 5 Spritzen à 14 ccm genügten.

Der Koth wurde mittelst Kieselsäure abgegrenzt (10 g Kieselsäure und 40 g Schweinefett) und vom Hunde auf eine untergehaltene Platte abgesetzt.

Das Gewicht des Thieres wurde zu Anfang jedes Versuchstages nach dem Katheterisiren genommen.

Alle Analysen des Harnes und Kothes wurden nach der Kjeldahl-Methode ausgeführt, und zwar entsprechen die Stickstoffzahlen dem Mittel aus je zwei gut unter sich übereinstimmenden Bestimmungen.

Der für eine Versuchsperiode zur Verwendung kommende Leim wurde vor dem Versuch für alle Tage abgewogen, und zu gleicher Zeit eine Wasserbestimmung ausgeführt zur Umrechnung auf Trockensubstanz.

Die Zubereitung des Futters wurde in der Weise bewerkstelligt, dass der abgewogene Leim mit ungefähr der vierfachen Wassermenge versetzt und unter Erhitzen gelöst wurde. Nach dem Abkühlen erhielt man einen ziemlich festen Kuchen, der sich leicht theilen und dem Thiere zwangsweise beibringen liess.

Wasser wurde dem Thiere ad libitum gereicht, jedoch nahm dasselbe, wie aus den Tabellen ersichtlich, nur wenig davon auf.

Das Futter wurde stets in drei gleichen Portionen gegeben, und zwar in der Regel um 9½ Uhr, 2½ Uhr und 7½ Uhr Abends, einmal, um dem Thiere eventuell eine grössere Leimmenge beibringen zu können, dann aber auch, weil nach den Versuchen von Dr. Krummacher[1]) bei getheilter Fütterung die Bedingungen für die Ersparung von Eiweiss günstigere sein mussten.

Um meine, aus den verschiedenen Versuchen erhaltenen Ergebnisse mit einander vergleichbar zu machen, musste ich, wie dies früher Erwin Voit und Korkunoff[2]) gethan haben, die Eiweisszersetzung während der Leimfütterung auf die Grösse

1) Krummacher, Zeitschr. f. Biol. Bd. 35 S. 490.

2) Voit u. Korkunoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. 32 S. 58.

des Eiweisszerfalles im Hungerzustande beziehen. Es war deshalb nothwendig, den Fütterungstagen einige Hungertage vorausgehen und nachfolgen zu lassen, um aus ihnen den Hungereiweisszerfall des betreffenden Thieres entnehmen zu können.

Der Versuchskoth erstreckt sich deshalb auch nicht auf die Fütterungsperiode allein, sondern auch auf diese Hungertage. Um nun den auf die Hungertage treffenden Koth von dem Fütterungskoth trennen zu können, musste ersterer bekannt sein. Bei dem einen Hunde (Waldmann) führte ich zu diesem Zwecke selbst einen Hungerversuch aus, während bei dem zweiten Thiere (Box) die an einem anderen, gleich schweren Hunde ermittelten Werthe eingesetzt wurden.

Zur Bestimmung des Hungerkothes liess ich den Hund »Waldmann« sieben Tage hungern, und grenzte in gleicher Weise wie bei den Fütterungsversuchen auch diesen Hungerversuch mit Kieselsäure ab.

Der Gesammtkoth, den ich erhielt, setzt sich zusammen aus dem reinen Hungerkoth und dem gemischten Koth, das ist Hungerkoth, dem noch etwas Kieselsäure beigemengt ist. Der Antheil des Hungerkothes an gemischtem Kothe wurde, wie dieses von Erw. Voit[1]) angegeben wurde, mit Zuhilfenahme des Aschegehaltes berechnet und so die auf die einzelnen Tage treffenden Kothmengen bestimmt.

Ich erhielt aus dem Hungerversuche an Koth:

	Reiner Koth	Gemischter Koth	Kieselsäurekoth
Trockenmenge . . .	7,511	5,574	—
Asche	21,83 %	42,37 %	80,46 %

Daraus ergaben sich nach der Formel $x = \frac{(k - g)}{k - r} \cdot 100$ 65% des gemischten Kothes = 3,622 g als reiner Koth. Somit erhält man für die sieben Hungertage 11,133 g Hungerkoth, also pro die 1,591 g.

1) Voit u. Korkunoff, a. a. O.

Mit Zuhilfenahme meiner Analyse ergibt sich dadurch folgende Tabelle für den Hungerkoth von Waldmann:

	In 100 g trockenem Koth sind	Auf einen Tag treffen
Menge	100	1,591
Stickstoff . . .	5,94	0,095
Stickstoff, löslich	2,54 (42,8%)	0,040
Rohfett	34,17	0,544
Asche	21,83	0,347

Was nun die Leimversuche selbst betrifft, so werde ich sie nicht in der Reihenfolge, wie sie angestellt wurden, sondern nach der zugeführten Leimmenge geordnet, hier anführen, und zwar mit der höchsten Leimzufuhr beginnend.

1. Versuch.

Er wurde ausgeführt an der Dachshündin »Waldmann«. Jeder Versuchstag dauerte von 9½ Uhr früh bis 9½ Uhr früh des nächsten Tages. Gegeben wurden im Tag je 86 g lufttrockener Leim in 400 ccm Wasser, unter Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst, und dazu, um das Futter schmackhafter zu machen, ausnahmsweise 10 ccm einer 10 proc. Fleischextractlösung.

Nach der Analyse enthielt der Leim 91,36% Trockensubstanz. Die gegebene Fleischextractlösung enthielt nach meiner Analyse 0,905% Stickstoff, wovon 0,787% in saurem Alkohol löslich waren.

Somit wurden gegeben:

	Trockensubstanz	Stickstoff	Unlöslicher N
Leim	78,57	13,822	13,400
Fleischextract .	0,78	0,091	0,012
Zusammen	79,35	13,913	13,412

Der Leim wurde nicht aus freien Stücken aufgenommen, sondern musste dem Thiere geschoppt werden, was ohne besondere Schwierigkeiten und ohne jeglichen Substanzverlust geschehen konnte.

Während des Versuches wurden von dem Hunde abgesetzt 24,61 g reiner Koth und im gemischten Koth waren enthalten 9,106 g. Diese Kothmenge wurde gebildet in sechs Hungertagen und fünf Fütterungstagen. Auf sechs Hungertage trifft aber eine Kothmenge von 9,540 g. Im gemischten Koth finden sich nun 9,106 g reiner Koth. Somit sind von dem reinen Koth, als noch auf die Hungertage treffend, abzuziehen: 9,540 — 9,106 = 0,434 g Hungerkoth.

Daraus ergiebt sich:

	Reiner Koth	Hungerkoth abzuziehen	Fütterungskoth	
			in fünf Tagen	einem Tag
Menge . .	24,610	0,434	24,176	4,835
Rohfett . .	3,427	0,148	3,279	0,656
Stickstoff .	1,248	0,026	1,222	0,244

Die Ergebnisse des Versuches sind aus der nachfolgenden Tabelle leicht zu entnehmen:

Tabelle 1.

Versuchstag	Zimmertemp.	Anfangsgewicht in kg	Aufnahme in g				Ausgabe			
			Leimkuchen	Wasser	Gesammtwasser	Stickstoff	Harnmenge in ccm	Stickstoff in g		
								Harn	Koth	in toto
1	—	—	10 g SiO_2 + 40 g Fett				—	—	—	—
2	18,1	9,81	—	—	—	—	110	3,228	0,095	3,323
3	18,0	9,58	—	—	—	—	65	2,603	»	2,698
4	17,7	9,41	—	—	—	—	68	2,673	»	2,768
1	18,5	9,27	492	40	453	13,913	415	14,677	0,244	14,921
2	18,0	9,24	484	—	405	»	398	15,167	»	15,411
3	18,8	9,19	498	10	429	»	430	15,349	»	15,593
4	18,1	9,12	486	10	417	»	415	15,077	»	15,321
5	18,0	9,00	488	10	419	»	449	15,257	»	15,501
1	17,9	8,90	—	—	—	—	80	2,904	0,095	2,999
2	17,9	8,72	—	35	35	—	82	2,105	»	2,200
3	18,2	8,58	—	35	35	—	60	1,838	»	1,933
4	18,4	8,46	10 g SiO_2 + 40 g Fett				70	1,828	—	—

Zum Verständnisse dieser Tabelle wie der nachfolgenden ist zu bemerken, dass in dem 4. Stabe das Gewicht der mit Wasser gekochten Leimmenge angegeben ist. Im 5. Stabe sind die als Flüssigkeit aufgenommenen Wassermengen aufgeführt, und im 6. Stabe die vom Thiere insgesammt aufgenommene Wassermenge, welche sich ergibt, wenn man den Wassergehalt des Leimkuchens (Kuchengewicht — trockener Leim) zu der im Stabe 5 angegebenen Wassermenge addirt. Durch Vergleichung der Gesammtwasseraufnahme (Stab 6) mit dem Harnvolumen (Stab 8), das selbstverständlich nur die wirklich abgegebene Harnmenge bezeichnet (also erhaltene Harnmenge — Spülwasser),

lässt sich annehmen, dass die Wasserzufuhr für den Hund völlig ausreichte. Es nahm deshalb auch der Hund nur höchst selten freiwillig Wasser zu sich und immer nur sehr kleine Mengen. Es ist das wichtig zu constatiren, weil bei ungenügender Wasserzufuhr nach Voit[1]) die Gefahr der Zurückhaltung kleiner Mengen von stickstoffhaltigen Zersetzungsproducten im Organismus gegeben sein könnte, ausserdem aber auch, weil erst in jüngster Zeit durch die Untersuchungen von Straub[2]) der bedeutende Einfluss zu geringer Wasserzufuhr auf den Eiweisszerfall wiederholt vor Augen geführt worden ist. Daran ist also bei diesem Versuche nicht zu denken.

Was nun das Versuchsresultat betrifft, so sehen wir, dass das Thier trotz der grossen Leimmenge noch ziemlich viel Stickstoff von seinem Körper abgibt, und zwar in fünf Tagen 7,18 g Stickstoff; daneben hat dasselbe jedenfalls auch noch Fett vom Körper verloren. Wird nach Rubner's[3]) Zahlen mittelst der Oberflächenentwickelung des Thieres sein Energiebedarf berechnet, so stellt sich bei einem mittleren Körpergewicht von 9,1 kg und einer Umgebungstemperatur von 18,2 derselbe auf ungefähr 500 Calorien. Nun hat der Leim nach Stohmann[4]) einen Verbrennungswerth von 5,04 Cal. Nimmt man für denselben den gleichen physiologischen Nutzeffect wie für Eiweiss (78,6%) an, so erhält man pro 100 g trockenen Leim 387 Cal., also für die dem Hunde gefütterte Menge = 78,6 g Trockensubstanz 304 Cal., d. h.: Es sind mit dem Leim 62% des Nahrungsbedürfnisses gedeckt worden. Daraus erklärt sich also der Gewichtsverlust, welcher für fünf Tage 370 g, demnach pro Tag 74 g beträgt.

Zur Bestimmung des Eiweisszerfalles bei der Leimfütterung müssen wir jedenfalls den ersten Tag der Fütterung ausser Be-

1) Carl Voit, Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes des Kaffees und der Muskelbewegung auf den Stoffwechsel, München 1860.

2) Dr. Walter Straub, Ueber den Einfluss des Kochsalzes auf die Eiweisszersetzung, Zeitschr. f. Biol. Bd. 37 S. 527.

3) Zeitschr. f. Biol. Bd. 19 S. 536.

4) Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 S. 364.

tracht lassen, aus den von Erwin Voit und Korkunoff[1]) wie neuerdings auch von Krummacher[2]) angegebenen Gründen. Wenn man öfters im Tage füttert, wie ich es gethan habe, wird am ersten Fütterungstage die aufgenommene Menge nicht völlig resorbirt, und erst am zweiten Tage gelangt eine der Zufuhr gleiche Menge zur Resorption. Aber abgesehen davon, braucht es bei dem Nahrungswechsel, also auch beim Uebergang vom Hunger zur Nahrung, stets ein oder auch zwei Tage, bis die aufgenommene Nahrung ihre volle Wirksamkeit zu entfalten vermag. Ich habe daher bei allen meinen Versuchen den ersten Tag bei der Betrachtung des Versuchsergebnisses völlig ausser Rechnung gelassen.

Zur Berechnung des mittleren Eiweisszerfalles könnte man nun alle übrigen Fütterungstage mit Ausnahme des ersten benutzen oder auch nur die zwei letzten Tage. Der Werth, der sich aus dem 2.—5. Tage ergibt, ist zwar etwas grösser wie der Mittelwerth aus dem 4. und 5. Tag; doch ist der Unterschied zwischen beiden nur höchst gering. Es stehen sich gegenüber 15,456 und 15,411. Der zweite Werth ist geringer als der erste, weil während der Fütterung das Thier an Eiweiss verarmte, und in Folge dessen auch der Eiweisszerfall sinken musste.

Wie schon erwähnt, ist es nothwendig, zur Vergleichung der Versuchsergebnisse den jeweiligen Eiweisszerfall der Fütterungstage auf den Eiweisszerfall des hungernden Thieres zu beziehen, und zwar streng genommen auf den Hungerzerfall, den das Thier gezeigt hätte bei einem Körperzustande, wie er während der ausschlaggebenden Fütterungstage vorhanden war. Dieser Hungerwerth lässt sich einmal bestimmen dadurch, dass man aus den die Fütterungstage einschliessenden Hungertagen das Mittel zieht, oder, da doch kleine Verschiebungen in der Stickstoffausscheidung vorkommen, dadurch, dass man je zwei Tage vor und nach der Fütterung zur Berechnung des Mittels verwendet. Bei der Auswahl dieser Tage ist in Betracht zu ziehen, dass der der Fütterung nachfolgende Hungertag stets

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 32 S. 66.
2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 35 S. 481.

noch unter dem Einfluss des vorausgehenden Futters steht, in Folge dessen er auch nicht als reiner Hungertag angesehen werden kann. Ich kann also in diesem Versuche nur den 3. und 4. Tag vor der Fütterung und den 2. und 3. Hungertag nach der Fütterung zur Bildung des Hungerwerthes benutzen.

Zu einem noch genaueren Näherungswerthe gelange ich jedoch, wenn ich für jeden der in Betracht kommenden Fütterungstage seinen Hungerwerth berechne unter der Annahme, dass die Aenderung zwischen dem Hungerzerfall vor und nach der Fütterung eine lineare Function des dazwischen liegenden Zeitraumes ist, und dann aus den so erhaltenen Hungerwerthen das Mittel nehme. Ich habe in meinen Versuchen den letztgenannten Weg eingeschlagen.

Damit erhalte ich:

	Zur Bestimmung des Mittelwerths verwendete Tage	Tägliche N-Ausscheidung im Mittel
Vorhungerperiode	$\frac{3+4}{2}$	2,733
Fütterungsperiode	$\frac{2+3+4+5}{4}$	15,456
Nachhungerperiode	$\frac{2+3}{2}$	2,019

Daraus ergibt sich folgende Grösse des Eiweisszerfalles, ausgedrückt in Stickstoff:

Fütterungswerth	Hungerwerth
15.456	2,376

Das Resultat des ersten Versuches ist:

Zimmertemp.	Thiergewicht in kg	Zufuhr in % des Energiebedarfes	Stickstoff in g			Hunger-N	Verhältnisszahl
			Einnahme	Abgabe	Differenz		
18,2	9,12	62,0	13,913	15,456	1,543	2,376	64,9

2. Versuch.

Derselbe wurde ausgeführt an der gleichen Hündin »Waldmann«. Jeder Versuchstag geht von $9^1/_2$ Uhr früh bis $9^1/_2$ Uhr früh des nächsten Tages. Gefüttert wurden 43,00 g lufttrockener Leim, in 200 ccm Wasser gelöst.

Der Trockengehalt des Leimes betrug 91,25 %. Mithin enthielten die 43,00 g lufttrockener Leim 39,24 g Trockensubstanz mit 6,902 g Stickstoff. Im Uebrigen sind die Versuchsbedingungen ganz gleich denen des vorhergehenden Versuches.

Während der Versuchsperiode wurden vom Hunde 14,263 g reiner Trockenkoth gebildet, wozu noch der Antheil an dem gemischten Kothe = 5,968 g hinzukommt. Zur Periode gehören fünf Hungertage und fünf Fütterungstage. Auf fünf Hungertage treffen 7,95 g trockener Koth. Es sind demnach vom reinen Kothe 7,95 — 5,968 = 1,982 g Hungerkoth abzuziehen.

Somit bekomme ich:

	Reiner Koth	Hungerkoth abzuziehen	Fütterungskoth in fünf Tagen	Fütterungskoth einem Tag
Menge . .	14,263	1,982	12,281	2,456
Rohfett . .	3,484	0,677	2,807	0,561
Stickstoff .	0,765	0,118	0,647	0,129

Die Ergebnisse des zweiten Versuches sind:

Tabelle 2.

Versuchstag	Zimmertemp.	Anfangsgewicht in kg	Aufnahme in g: Leimkuchen	Aufnahme in g: Wasser	Aufnahme in g: Gesammtwasser	Aufnahme in g: Stickstoff	Ausgabe: Harnmenge in ccm	Ausgabe: Stickstoff in g: Harn	Ausgabe: Stickstoff in g: Koth	Ausgabe: Stickstoff in g: in toto
1	18,6	—	10 g SiO_2 + 40 g Fett				—	—	—	—
2	17,4	9,54	—	3	3	—	95	2,452	0,095	2,547
3	17,1	9,31	—	23	23	—	68	2,070	»	2,165
4	17,1	9,14	—	5	5	—	81	2,359	»	2,454
1	17,2	8,93	229	90	280	6,902	182	8,003	0,129	8,132
2	18,0	8,93	248	63	272	»	266	8,292	»	8,421
3	17,4	8,83	249	30	240	»	210	8,286	»	8,415
4	17,9	8,74	242	15	218	»	243	8,234	»	8,363
5	18,1	8,59	237	15	213	»	188	8,158	»	8,287
1	17,6	8,53	—	6	6	—	78	2,237	0,095	2,332
2	17,2	8,35	—	18	18	—	66	1,868	»	1,963
3	17,3	8,21	10 g SiO_2 + 40 g Fett				72	1,940	»	2,035

Der Hund hat also während der fünf Leimtage 7,108 g Stickstoff von seinem Körper verloren, ausserdem aber noch Fett und zwar erheblich mehr als bei dem ersten Versuche, wo die Leimgabe eine grössere war. Der Gewichtsverlust für die fünf Tage beträgt in Folge dessen ungefähr 400 g.

Zur Bildung der Mittelzahl nehme ich:

	Zur Bestimmung des Mittelwerths verwendete Tage	Tägliche N-Ausscheidung im Mittel
Vorhungerperiode	$\frac{3+4}{2}$	2,309
Fütterungsperiode	$\frac{2+3+4+5}{4}$	8,371
Nachhungerperiode	$\frac{2+3}{2}$	1,999

Daraus ergiebt sich für die Grösse des Eiweisszerfalles, in Stickstoff ausgedrückt:

Fütterungswerth	Hungerwerth
8,371	2,154

Die Art der Berechnung ist ganz die gleiche wie bei dem ersten, sowie auch den noch folgenden Versuchen.

Als Resultat des zweiten Versuches erhält man:

Zimmertemp.	Thiergewicht in kg	Zufuhr in % des Energiebedarfes	Stickstoff in g			Hunger-N	Verhältnisszahl
			Einnahme	Abgabe	Differenz		
17,9	8,72	31,3	6,902	8,371	1,469	2,154	68,2

3. Versuch.

Ausgeführt an dem gleichen Hunde »Waldmann«.

Gefüttert wurden 21,50 g lufttrockener Leim, in 100 ccm Wasser gelöst. Der Trockengehalt des Leimes betrug 91,03 %. Mithin enthielten 21,50 g lufttrockener Leim 19,572 g Trockensubstanz mit 3,445 g Stickstoff. Die übrigen Versuchsbedingungen wurden beibehalten, nur zur Abgrenzung des Kothes etwas mehr Kieselsäure mit 50 g Fett verabreicht.

An Koth wurde während der Versuchstage geliefert: 19,026 g reiner trockener Koth und 4,545 g aus dem gemischten Koth. Auf die sieben Hungertage der ganzen Reihe treffen 11,13 g trockener Koth; somit sind 11,13 — 4,545 = 6,585 g Hungerkoth von dem reinen Kothabzuziehen. Und wir bekommen:

	Reiner Koth	Hungerkoth abzuziehen	Fütterungskoth	
			vier Tage	ein Tag
Menge . .	19,026	6,585	12,441	3,110
Rohfett . .	4,535	2,250	2,285	0,571
Stickstoff .	1,149	0,391	0,758	0,189

Die Versuchsergebnisse selbst sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 3.

Versuchstag	Zimmertemp.	Anfangsgewicht in kg	Aufnahme in g				Ausgabe			
			Leimkuchen	Wasser	Gesammtwasser	Stickstoff	Harnmenge in ccm	Stickstoff in g		
								Harn	Koth	in toto
1	18,3	—	15 g SiO_2 + 50 g Fett				—	—	—	—
2	18,4	10,15	—	36	36	—	65	2,249	0,095	2,344
3	18,4	9,94	—	25	25	—	50	2,232	»	2,327
4	18,7	9,80	—	96	96	—	60	2,155	»	2,250
5	18,3	9,71	—	39	39	—	55	1,924	»	2,019
1	17,9	9,59	116	100	196	3,445	100	4,435	0,189	4,624
2	18,6	9,57	119	15	114	»	110	4,571	»	4,760
3	17,9	9,46	112	20	112	»	106	4,587	»	4,776
4	18,2	9,31	96	40	116	»	115	4,701	»	4,890
1	17,8	9,20	—	—	—	—	90	2,051	0,095	2,146
2	17,7	8,92	—	—	—	—	65	1,551	»	1,646
3	17,8	8,75	—	—	—	—	58	1,707	»	1,802
4	17,9	8,68	15 g SiO_2 + 50 g Fett				51	1,674	»	1,769

Im Ganzen wurden also während der vier Leimtage 5,271 g Stickstoff vom Körper eingebüsst und dabei 390 g an Gewicht verloren, also, auf gleiche Versuchszeit gerechnet, in Uebereinstimmung mit der geringeren Zufuhr etwas mehr als in den zwei ersten Versuchen.

Zur Bildung der Mittelzahlen wurde verwendet:

	Zur Bestimmung des Mittelwerthes verwendete Tage	Tägliche N-Ausscheidung im Mittel
Vorhungerperiode	$\frac{4+5}{2}$	2,134
Fütterungsperiode	$\frac{2+3+4}{3}$	4,809
Nachhungerperiode	$\frac{2+3}{2}$	1,724

Daraus ergibt sich für den Eiweisszerfall folgender Werth, in Stickstoff ausgedrückt:

Fütterungswerth	Hungerwerth
4,809	1,929

Als Resultat des dritten Versuches erhalte ich:

Zimmer-temp.	Thier-gewicht in kg	Zufuhr in % d. Energie-bedarfes	Stickstoff in g			Hunger-N	Ver-hältniss-zahl
			Einnahme	Abgabe	Differenz		
18,2	9,39	15,4	3,445	4,809	1,364	1,929	70,7

4. Versuch.

Ebenfalls ausgeführt an »Waldmann«. Gefüttert wurden 10,75 g lufttrockener Leim, in 50 ccm Wasser gelöst. Diese 10,75 g lufttrockener Leim entsprechen bei 91,73% Trockengehalt 9,861 g Trockensubstanz mit einem Stickstoffgehalt von 1,735 g.

An Koth wurde gebildet 16,449 g reiner Koth und 6,374 g als Antheil des gemischten Kothes. Da auf die sieben Hungertage 11,13 g trockener Koth treffen, so sind von dem reinen Koth noch abzuziehen 11,13 — 6,374 = 4,76 g trockener Hungerkoth. Mithin:

	Reiner Koth	Hungerkoth abzuziehen	Fütterungskoth	
			fünf Tage	ein Tag
Menge . . .	16,449	4,760	11,689	2,338
Rohfett . . .	5,113	1,627	3,486	0,697
Stickstoff . .	0,885	0,283	0,602	0,120

Ueber die Versuchsergebnisse gibt wieder die nachfolgende Tabelle Aufschluss.

Tabelle 4.

Versuchstag	Zimmer-temp.	Anfangs-gewicht in kg	Aufnahme				Ausgabe			
			Leim-kuchen	Wasser	Gesammt-wasser	Stick-stoff	Harn-menge in ccm	Stickstoff in g		
								Harn	Koth	in toto
1	17,1	10,52	15 g SiO_2 + 50 g Fett				—	—	—	—
2	16,6	10,40	—	20	20	—	58	1,830	0,095	1,925
3	17,0	10,23	—	25	25	—	60	1,999	»	2,094
4	17,5	10,04	—	—	—	—	58	1,929	»	2,024
5	17,0	9,83	—	—	—	—	55	1,926	»	2,021
1	17,1	9,67	60	40	90	1,735	70	3,162	0,120	3,282
2	16,7	9,56	52	20	62	»	70	3,094	»	3,214
3	17,6	9,48	63	20	73	»	80	3,082	»	3,202
4	17,6	9,37	68	20	78	»	78	2,927	»	3,047
5	17,1	9,27	55	20	65	»	87	2,983	»	3,103
1	17,6	9,16	—	—	—	—	60	1,849	0,095	1,944
2	17,0	9,01	—	—	—	—	55	1,537	»	1,632
3	16,8	8,85	—	—	—	—	55	1,469	»	1,564
4	17,3	8,72	15 g SiO_2 + 50 g Fett				60	1,724	»	1,819

In diesem Versuch verlor der Hund während der fünf Fütterungstage 7,175 g Stickstoff und an Gewicht 510 g. Der Gewichtsverlust ist also wieder mit der kleineren Zufuhr etwas erhöht.

Zur Bestimmung der Mittelwerthe wurde verwendet:

	Zur Bestimmung des Mittelwerthes verwendete Tage	Tägliche N-Ausscheidung im Mittel
Vorhungerperiode	$\frac{4+5}{2}$	2,023
Fütterungsperiode	$\frac{2+3+4+5}{4}$	3,142
Nachhungerperiode	$\frac{2+3+4}{3}$	1,672

Der Eiweisszerfall nimmt demnach folgenden Werth an:

Fütterungswerth	Hungerwerth
3,142	1,818

Somit ist das Ergebniss des vierten Versuches:

Zimmer-temp.	Thier-gewicht in kg	Zufuhr in % des Energie-bedarfes	Stickstoff in g			Hunger-N	Ver-hältniss-zahl
			Einnahme	Abgabe	Differenz		
17,3	9,37	7,4	1,735	3,142	1,407	1,818	77,4

Aus diesen vier Versuchen lässt sich die eiweisssparende Wirkung des Leimes ziemlich sicher ableiten. Ehe ich jedoch auf die Besprechung dieser Resultate eingehe, möchte ich noch eines anderen Versuches erwähnen, den ich an einem zweiten, grösseren Hunde zur Prüfung der an dem kleineren gewonnenen Resultate angestellt habe. Anfangs wollte ich an diesem grösseren Hunde bei zwei verschiedenen Leimmengen den Eiweisszerfall untersuchen. Jedoch ergab sich sehr bald, dass dieser Hund zu solch' difficilen Versuchen nicht zu gebrauchen war, da derselbe öfter Koth und kleine Mengen von Harn in den Käfig entleerte. Trotzdem dieser Versuch also nicht einwandsfrei ist, möchte ich die in ihm erhaltenen Werthe noch anführen, da sie die bisher gewonnenen Resultate zu stützen vermögen.

5. Versuch.

Derselbe wurde ausgeführt an einem weiblichen Boxhunde nach dem gleichen Plan wie die übrigen Versuche.

Gefüttert wurden 17,50 g lufttrockener Leim, in 100 ccm Wasser gelöst. Der Trockengehalt des Leimes betrug 91,15 %; mithin entsprechen 17,50 g lufttrockener Leim = 15,952 g Trockensubstanz mit 2,806 g Stickstoff. Da der Hund im Mittel 19,79 kg wog, so deckt diese Zufuhr nach der früher gemachten Annahme 7,5 % seines Energiebedarfes.

An Koth wurden in der Versuchsperiode geliefert: 18,738 g trockener reiner Koth und 7,586 g als Antheil des gemischten Kothes. Der Hungerkoth beträgt für die fünf Tage der Periode 9,80 g. Es ist also 9,80 — 7,586 = 2,214 g Hungerkoth vom reinen Koth noch abzuziehen. Somit haben wir:

	Reiner Koth	Hungerkoth abzuziehen	Fütterungskoth in sechs Tagen	Fütterungskoth einem Tag
Menge . . .	18,738	2,214	16,524	2,754
Rohfett . . .	3,339	0,712	2,627	0,438
Stickstoff . .	1,183	0,122	1,061	0,177

Das Ergebniss des Versuches ist:

Tabelle 5.

Versuchstag	Zimmertemp.	Anfangsgewicht in kg	Aufnahme in g: Leimkuchen	Wasser	Gesammtwasser	Stickstoff	Ausgabe: Harnmenge in ccm	Stickstoff in g: Harn	Koth	in toto
1	16,8	—	15 g SiO_2 + 50 g Fett				—	—	—	—
2	17,3	21,34	—	50	50	—	112	3,476	0,108	3,584
3	17,1	21,03	—	45	45	—	122	3,149	»	3,257
4	18,1	20,76	—	25	25	—	110	3,078	»	3,186
5	18,2	20,46	—	110	110	—	72	3,123	»	3,231
1	17,5	20,27	104	235	321	2,806	Harn i. Käfig	5,048	0,176	5,224
2	18,8	20,12	108	137	227	»	—	5,029	»	5,205
3	19,2	19,90	108	100	190	»	Harn i. Käfig	4,894	»	5,070
4	18,5	19,67	107	120	209	»	»	5,207	»	5,383
5	19,4	19,50	108	195	285	»	»	4,874	»	5,050
6	19,0	19,26	209	—	174	5,613	nicht auf-	—	—	—
1	19,0	19,18	—	—	—	—	ge-	—	—	—
2	—	—	15 g SiO_2 + 50 g Fett				fangen	—	—	—

Fast an allen Tagen hatte der Hund Harn in den Käfig entleert. Obwohl die Menge nur sehr gering war und dieselbe möglichst bald durch Abspritzen der befleckten Stelle des Käfigs mit Wasser wieder gewonnen wurde, so sind doch, wie erwähnt, die erhaltenen Stickstoffwerthe nicht völlig einwandsfrei; deshalb wurde auch der Harn am letzten Fütterungstage und

den darauf folgenden Hungertagen nicht mehr aufgefangen und der Versuch nur zur Gewinnung des Kothes zu Ende geführt.

Zum Bestimmen der Mittelwerthe wurden verwendet:

	Zur Bestimmung des Mittelwerthes verwendete Tage	Tägliche N-Ausscheidung im Mittel
Vorhungerperiode	$\frac{4+5}{2}$	3,209
Fütterungsperiode	$\frac{2+3+4}{3}$	5,220

Da hier die der Fütterung nachfolgenden Hungertage fehlen, so muss ich die Vorperiode allein zur Bestimmung des Hungerwerthes benützen, was immerhin einen geringen Fehler bedingt.

Ich erhalte für den Eiweisszerfall:

Fütterungswerth	Hungerwerth
5,220	3,209

Diese Zahlen sind also, wie gesagt, nicht ganz einwandsfrei; dass sie aber nicht viel von dem richtigen Werthe abweichen, können wir aus den Tagen entnehmen, an denen keine willkürliche Harnentleerung stattfand, das ist der 3. Hungertag der Vorperiode und der 2. Tag der Fütterungsperiode.

Benützt man die an diesen Tagen erhaltenen Werthe, so bekommt man:

Fütterungswerth	Hungerwerth
5,205	3,257

Dabei ist aber die Hungerzahl etwas zu gross, da sie einem Hungertage entnommen ist, welcher sich nicht direct an die Fütterungsperiode anschliesst, wodurch die zugehörige Verhältnisszahl nothwendig etwas zu klein wird.

Als Resultat des Versuches bekomme ich:

Werth	Zimmer-temp.	Thiergewicht in kg	Zufuhr in % des Energiebedarfes	Stickstoff in g			Hunger-N	Verhältnisszahl
				Einnahme	Abgabe	Differenz		
1	18,8	19,79	7,5	2,806	5,220	2,414	3,209	>75,2
2	18,8	19,79	7,5	2,806	5,205	2,399	3,257	>73,5

Der zweite Werth ist, wie schon gesagt, jedenfalls zu nieder, wahrscheinlich auch der erste, weil auch hier die Hungerzahl zu klein angenommen sein dürfte. Ich habe das mit dem Zeichen > ausgedrückt.

Schliesslich seien hier noch zwei Versuche angeführt, welche Herr Dr. Krummacher, Assistent am hiesigen physiologischen Institute, schon vor langer Zeit an dem gleichen Hunde, den ich zu meinen Versuchen benützte, und mit dem gleichen Leim angestellt hat, welche er mir freundlichst zur Veröffentlichung überliess, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen besten Dank darbringen möchte.

6. Versuch.

Ausgeführt an »Waldmann«.

Der Versuchstag dauerte von 8 Uhr früh bis 8 Uhr früh des darauffolgenden Tages. Gefüttert wurden 86,0 g lufttrockener Leim mit Wasser, zu einem festen Kuchen geformt Der Wassergehalt des Leimes betrug 91,71 %. Somit wurden gegeben 78,87 g Trockensubstanz mit 13,834 g Stickstoff.

Während des Versuches kam 25,09 g trockener reiner Koth und dazu 7,186 g des gemischten Kothes. Auf die fünf Hungertage treffen 7,955 g Koth. Es ist demnach 7,955 — 7,186 = 0,769 g Hungerkoth von dem reinen Kothe noch abzuziehen.

So erhalten wir:

	Reiner Koth	Hungerkoth abzuziehen	Fütterungskoth	
			in vier Tagen	einen Tag
Menge . . .	25,09	0,77	24,32	6,08
Rohfett . .	2,411	0,263	2,148	0,54
Stickstoff . .	1,902	0,046	1,856	0,464

Daraus ergibt sich folgende Tabelle auf S. 25.

Das Thier verlor während der Versuchstage 2,747 g Stickstoff von seinem Körper und 270 g von seinem Körpergewichte. Da am ersten Tage der Fütterung, an dem die gesammte Futtermenge um 8 Uhr früh gereicht worden war, das Aufgenommene theilweise erbrochen wurde, so wurde vom zweiten Tage an das Futter auf vier Mal gegeben und zwar um 8 Uhr früh, 12 Uhr Mittags, 4 Uhr Nachmittags und 8 Uhr Abends. Es sind in Folge dessen nur die Tage 3 und 4 zur Bildung des Stickstoffwerthes zu gebrauchen.

In der nachfolgenden Hungerperiode ist der erste Tag jedenfalls kein reiner Hungertag, da erst 12 Stunden vor Beginn desselben noch gefüttert wurde. Auch der zweite Hungertag muss allem Anscheine nach noch unter

Tabelle 6.

Versuchs-tag	Zimmer-temp.	Anfangs-gewicht in kg	N-Aufnahme in g	Stickstoffabgabe in g			Bemerkungen
				Harn	Koth	in toto	
1	19,0	8,68	10 g SiO_2 + 20 g Fett	2,037	0,095	2,132	
2	18,7	8,50	—	1,849	»	1,944	
3	18,7	8,25	—	1,733	»	1,828	
4	18,8	8,10	—	3,820	»	1,915	
1	19,0	7,94	13,834	13,195	0,464	13,659	1mal gefütt., um 2 h gebroch. u. wied. geschoppt
2	19,4	7,95	»	13,961	»	14,426	In 4 Portionen gegeben.
3	19,8	7,88	»	14,439	»	14,903	»
4	19,2	7,73	»	14,631	»	15,095	»
1	19,0	7,67	—	2,912	0,095	3,007	
2	18,8	7,52	—	2,028	»	2,123	
3	—	7,39	10 g SiO_2 + 20 g Fett	—	—	—	

dem Einflusse der Leimfütterung stehen, da sonst die Stickstoffausscheidung nicht höher sein könnte wie die der Vorperiode.

Wir können also zur Bildung des Hungerwerthes nur die Zahlen der Vorperiode verwerthen, und bekommen somit für den Eiweisszerfall folgende Zahlen:

Fütterungswerth	Hungerwerth
14,999	1,872

Daraus ergibt sich für den Vereuch 6:

Zimmer-temp.	Thier-gewicht in kg	Zufuhr in % des Energie-bedarfes	Stickstoff in g			Hunger-N	Ver-hältniss-zahl
			Einnahme	Abgabe	Differenz		
19,5	7,75	71,4	13,834	14,999	1,165	1,872	62,2

Der Werth ist etwas kleiner, als ich ihn im ersten Versuche bei entsprechender Fütterung erhalten. Doch steht, weil eben der Hungerwerth nur aus der Vorperiode gebildet werden kann, derselbe nicht so sicher. Da in Folge der Stickstoffabgabe während der Fütterungsperiode auch der Hungerzerfall abgenommen haben muss, derselbe also höchst wahrscheinlich in der Nachperiode kleiner ausgefallen wäre, als er sich aus der Vorperiode ergeben, so ist der wahre mittlere Hungerwerth dadurch ebenfalls gegenüber dem angenommenen vermindert. Mithin dürfte die wahre Verhältnisszahl etwas grösser sein als hier zum Ausdruck gekommen.

7. Versuch.

Ausgeführt an »Waldmann«. Der Versuchstag reicht von 8 Uhr früh bis 8 Uhr früh des folgenden Tages.

Gereicht wurden 43,00 g lufttrockener Leim mit Wasser, zum Kuchen geformt. Der Wassergehalt des Leimes war 90,83 %. Somit wurden 39,06 g trockener Leim gegeben mit 6,851 g Stickstoff.

In diesem Versuche, mit welchem die ganze Reihe eigentlich begonnen worden war (Juli 1896), wurde das ganze Futter auf einmal und zwar um 8 Uhr Morgens gegeben. In diesem Versuche ist also die Versuchsanordnung nicht völlig gleich den übrigen.

Da der Koth durch ein Missgeschick verloren ging, setze ich dafür die Zahlen ein, welche an demselben Hunde mit der gleichen Leimmenge beim zweiten Versuch erhalten wurden.

Tabelle 7.

Versuchstag	Zimmertemp.	Anfangsgewicht in kg	N-Aufnahme in g	Stickstoffabgabe in g			Bemerkungen
				Harn	Koth	in toto	
1	—	—	10 g SiO_2 + 20 g Fett	—	—	—	
2	—	—	—	—	—	—	
3	17,0	8,38	—	1,500	0,095	1,595	
4	16,6	8,24	—	1,518	»	1,613	
5	16,4	8,10	—	1,562	»	1,657	
1	16,5	7,98	6,851	7,424	0,129	7,553	
2	17,1	7,88	6,230	7,180	»	7,309	d. Hund erbrach 3 h Mittags.
3	17,2	7,87	6,851	7,897	»	8,026	
1	17,5	7,68	—	1,946	0,095	2,041	
2	17,9	7,58	10 g SiO_2 + 20 g Fett	1,702	»	1,797	

Zu dieser Tabelle ist zu bemerken, dass das Thier am zweiten Fütterungstage um 3 Uhr Mittags einen Theil des Futters erbrach. Derselbe wurde ihm zwar bis auf einen kleinen Rest (0,621 g Stickstoff) wieder beigebracht, doch wird dadurch der zweite Fütterungstag für uns unbrauchbar. Ebenso erscheint der zweite Tag der Nachperiode gegenüber dem Werthe der Vorperiode aussergewöhnlich hoch. Nehmen wir trotzdem den dritten Fütterungstag und den zweiten Hungertag der Nachperiode als normal an, so ergibt sich:

	Zur Bestimmung des Mittelwerthes verwendete Tage	Tägliche N-Ausscheidung im Mittel
Vorhungerperiode	$\frac{3+4+5}{3}$	1,622
Fütterungsperiode	3	8,026
Nachhungerperiode	2	1,797

Hieraus berechnen sich für den mittleren Eiweisszerfall folgende Zahlen:

Fütterungswerth	Hungerwerth
8,026	1,727

Als Ergebniss des siebenten Versuches erhält man:

Zimmer-temp.	Thier-gewicht in kg	Zufuhr in % des Energie-bedarfes	Stickstoff in g			Hunger-N	Ver-hältniss-zahl
			Einnahme	Abgabe	Differenz		
16,9	7,78	32,7	6,851	8,026	1,175	1,727	68,0

Wie man sieht, ist die Verhältnisszahl ungefähr die gleiche wie in meinem Versuche 2, wo die gleiche Leimmenge gegeben wurde.

Zur Uebersicht möchte ich die Ergebnisse der angeführten Versuche in einer Generaltabelle nochmals zusammenstellen.

Generaltabelle.

Ver-suchs-No.	Zimmer-temp.	Thier-gewicht in kg	Zufuhr in % des Energie-bedarfes	Stickstoff in g			Hunger-N	Ver-hältniss-zahl
				Einnahme	Abgabe	Differenz		
1	18,2	9,12	62,0	13,913	15,456	1,543	2,376	64,9
2	17,9	8,72	31,3	6,902	8,371	1,469	2,154	68,2
3	18,2	9,39	15,4	3,445	4,809	1,364	1,929	70,7
4	17,3	9,37	7,4	1,735	3,142	1,407	1,818	77,4
5	18,8	19,79	7,5	2,806	5,220	2,414	3,204	>75,2
6	19,5	7,75	71,4	13,834	14,999	1,165	1,872	>62,2
7	16,9	7,78	32,7	6,851	8,026	1,175	1,727	68,0

B. Schlussfolgerungen.

Ehe ich auf die Schlussfolgerungen übergehe, welche sich aus der angeführten Tabelle ziehen lassen, möchte ich noch eine Vorfrage erledigen; nämlich, wie weit der gefütterte Leim zur Resorption gelangt ist. Es ist das nicht allein wichtig für meine eigenen Versuche, sondern auch von allgemeinem Interesse, da ja die Ausnützung eiweissartiger Stoffe in letzter Zeit von verschiedenen Seiten betrachtet wurde.

1. Ausnützung des Leimes.

Die Ausnützung des Leimes lässt sich aus der Vergleichung der aufgenommenen mit der im Fütterungskoth erschienenen Stickstoffmenge erschliessen. Ein directer Vergleich dieser beiden Grössen ergibt aber nur die scheinbare Ausnützung, wie sie früher fast allgemein festgestellt wurde ohne Rücksicht darauf, dass ein grosser Theil des Kothstickstoffes jedenfalls vom Organismus selbst und nicht von der Nahrung stammt. Ich habe nun den letzteren Antheil mit Hilfe der schon früher erwähnten Methode von Professor Erwin Voit zu ermitteln gesucht, indem ich den Koth mit saurem Alkohol auszog und in dem Filtrate den Stickstoff bestimmte. Da der Leim, wie Anfangs gezeigt, in saurem Alkohol nicht löslich ist, so konnte höchstens der unlösliche Stickstoff von dem Leime herrühren.

Wir bekommen:

Versuchs-No.	Aufgenomm. i. Leim		Kothmenge im Tage	In saur. Alkohol unlösl. Theil			Von 100 Leim werden nicht resorbirt	Gewicht des Hundes
	Leimmenge	N in saur. Alkohol unlöslich		Fütterungskoth	Hungerkoth	Differenz		
1	78,57	13,412	4,84	0,113	0,055	0,058	0,43	9,12
2	39,24	6,691	2,46	0,060	»	0,005	0,08	8,72
3	19,57	3,339	3,11	0,067	»	0,012	0,36	9,39
4	9,86	1,682	2,34	0,072	»	0,017	1,00	9,37
5	15,95	2,721	2,75	0,126	0,061	0,065	2,24	19,79

Die Differenzen in der Ausnützung, welche sich in den vier ersten Versuchen zeigen, sind so klein, dass sie in die Fehlergrenzen fallen. Die Zahl für den Versuch 4 ist nach Analogie mit den drei vorhergehenden Versuchen jedenfalls zu hoch. Die Zahlen sind aber in Folge der geringen Zufuhr so nieder, dass eine ganz kleine absolute Differenz schon zu sehr grossen procentischen Abweichungen führt. Was den Versuch 5 betrifft, ist der aus ihm erhaltene Werth jedenfalls nicht so genau wie die übrigen, da hier, wie erwähnt, die Zahlen für den Hungerkoth einem anderen Thiere entnommen sind. Wenn man nun weiter in Betracht zieht, dass nicht allein der lösliche, sondern auch der in saurem Alkohol unlösliche Teil des vom Körper stammenden Kothstickstoffes durch Nahrungszufuhr sich erhöhen

wird, so ist die Schlussfolgerung wohl gerechtfertigt, dass der Leim sicher bis auf Spuren zur Resorption gelangen kann. Die bei der Berechnung der Versuche angenommenen Werthe sind also jedenfalls als richtig anzusehen.

2. Wie ändert sich der Eiweisszerfall mit wechselnder Leimzufuhr?

Ich möchte zunächst nochmals hervorheben, dass in allen meinen Versuchen der Eiweisszerfall durch die Leimzufuhr zwar vermindert, aber durchaus nicht völlig aufgehoben wurde, ein Resultat, das, wie schon Anfangs betont, alle bisherigen Untersuchungen ergeben haben. Diese Verminderung des Eiweisszerfalles, welche stets unter dem Einfluss des Leimes zur Beobachtung gelangt, muss nun jedenfalls von der Grösse der Leimzufuhr abhängen. Trotzdem lässt sich ein solcher Zusammenhang aus den in der Generaltabelle angeführten absoluten Zahlenwerthen nicht constatiren.

In den von mir ausgeführten Versuchen an »Waldmann« (Versuch 1—4) schwankt der Stickstoffverlust des Körpers zwischen 1,543 und 1,364. Diese Zahlen reihen sich aber nicht nach der Grösse der Fütterung ein; ja es fällt sogar der grösste Werth mit der höchsten Zufuhr zusammen. Ganz ebenso verhalten sich die Werthe der zwei Versuche, welche Herr Dr. Krummacher an »Waldmann« ausgeführt hat, nur sind dieselben etwas niedriger als bei mir. Der Grund dieses eigenthümlichen Verhaltens liegt wohl daran, dass die einzelnen Versuche zu verschiedenen Zeiten ausgeführt sind, in Folge dessen die Bedingungen für den Eiweisszerfall nicht überall die gleichen sein können. Das beweisen schon die grossen Verschiedenheiten der Hungerwerthe, welche in der Generaltabelle verzeichnet sind. Es ist deshalb auch unstatthaft, die in der Tabelle angeführten absoluten Zahlenwerthe für den Eiweisszerfall direct mit einander zu vergleichen. Ein ganz anderes Bild ergibt sich jedoch, wenn wir in ähnlicher Weise, wie dies Erwin Voit und Korkunoff in ihren Versuchen gethan haben, die Hungerwerthe als Maassstab für die eiweisssparende Wirkung

des Leimes benützen und uns fragen, wie weit der Eiweissverlust des hungernden Thieres durch die Leimzufuhr herabgedrückt werden könne. Die so erhaltenen Verhältnisszahlen lassen den Einfluss der Zufuhrgrösse deutlich erkennen, sie werden um so kleiner, je mehr Leim gefüttert wurde, und beweisen demnach, dass mit der Erhöhung der Leimgabe der Eiweisszerfall sinkt. Ich muss hiezu nur bemerken, dass bei meinen Versuchen der Stickstoffverlust des Thieres bei der Fütterung ohne weitere Correctur mit der mittleren Stickstoffausscheidung bei Hunger in Beziehung gebracht werden kann, da in beiden Fällen die gleiche Substanz, nämlich die Organsubstanz, zersetzt wird, der gleiche Bruchtheil des vom Körper abgegebenen Stickstoffes sich also auf zersetztes Eiweiss beziehen muss.

Um das Abhängigkeitsverhältniss des Eiweisszerfalles von der Grösse der Zufuhr deutlich zu machen, habe ich die erhaltenen Verhältnisszahlen in der folgenden Tafel in Form einer

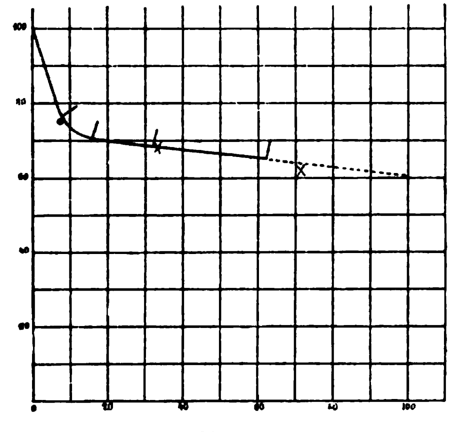


Fig. 1.

Curve aufgetragen. Die durch die Abscisse ausgedrückten Werthe geben an, wie weit durch die zugeführte Leimmenge der Energiebedarf des Thieres gedeckt wird, und die Ordinate, um welchen Bruchtheil der Hungereiweisszerfall unter dem Einfluss der Leimzufuhr sich vermindert.

Die mit | gezeichneten Stellen bedeuten die von mir an »Waldmann«, die mit · bezeichneten die von mir an »Box« er-

haltenen Werthe, während die mit × markirten Punkte die von Dr. Krummacher gefundenen Zahlen angeben. Die Curve ist nur mittelst der von mir an »Waldmann« erhaltenen Zahlen gebildet, weil diese jedenfalls den wahren Werthen am nächsten kommen; jedoch fallen auch die übrigen Versuchswerthe nur sehr wenig aus der gezogenen Curve heraus, und nur die aus Versuch 6 erhaltene Zahl ist etwas mehr abweichend. Dieselbe ist aber doch zu unsicher, um darauf irgend welche Schlüsse zu bauen, zumal der gesuchte Werth bei Benützung des 4. Fütterungstages allein, sogar etwas grösser (67,3) ist, als er von mir im Versuche 1 gefunden wurde.

Die angeführte Curve fällt Anfangs steil ab, um dann mit einem Wendepunkte einem constanten Werthe sich mehr und mehr zu nähern. Dieser Verlauf beweist uns, dass schon mit einer sehr kleinen Leimzufuhr eine relativ sehr grosse Eiweissersparung erzielt wird. Bei einer Leimzufuhr, die ungefähr 12 % des Energiebedarfes deckt, sinkt der Eiweisszerfall von 100 auf 73, also um 27 %. Mit grösseren Leimgaben lassen sich dann nur mehr ganz geringe Veränderungen erzielen. Die höchste Verminderung, welche ich erreichte, betrug 35 %, also eine weitere Herabsetzung von nur mehr 8 %, obwohl die dabei gegebene Leimmenge 62 % des Energiebedarfes zu decken im Stande war. Ich muss es allerdings offen lassen, ob das die maximale Wirkung des Leimes darstellt. Der Verlauf meiner Curve scheint das Gegentheil anzudeuten. Als sicher aber möchte ich das nicht hinstellen, da die Zahlen zu klein sind, um ausschlaggebend zu sein. Das jedoch geht jedenfalls aus der Curve hervor, dass der Maximalwerth der Leimwirkung oder vielmehr der geringste Eiweisszerfall nicht weit unter die erzielte Grösse von 64,9 herabsinken kann. Verlängere ich nämlich meine Curve mit dem gleichen Gefälle, wie es durch die Versuche 1—2 gegeben ist, so gelange ich bei einer Leimzufuhr, welche gerade den Bedarf des Organismus deckt, zu dem Werthe 61. Der wahre Werth dürfte aber eher höher liegen, da das Gefälle der Curve der ganzen Sachlage nach nicht gleich bleiben kann, sondern weiter abnehmen muss.

Die zweite Frage, die ich mir gestellt habe, wie gross die Maximalwirkung der Leimzufuhr ist, oder mit anderen Worten, wie weit der Eiweisszerfall überhaupt eingeschränkt werden kann, lässt sich aus meinen Versuchen nicht völlig sicher entnehmen, doch bildet die Zahl 61 einen für praktische Zwecke wenigstens hinreichend genauen Annäherungswerth.

C. Kritik der älteren Versuche.

Es liegen in der Literatur schon eine Reihe von Versuchen vor, die man zur Lösung meiner gestellten Aufgabe verwerthen könnte, und ich habe anfänglich geglaubt, durch Umrechnung dieser Versuche meinen Zahlen eine weitere Stütze geben zu können. Es hat sich jedoch nachträglich gezeigt, dass ich mich darin getäuscht, weil einmal bei diesen Versuchen nicht alle Bedingungen eingehalten worden sind, die zur Ermittelung sicherer Zahlenwerthe nothwendig sind, und dann, weil bei allen früheren Versuchen, wie es scheint, Handelsleim ohne vorhergehende Reinigung verwendet wurde, welcher, wie schon früher gezeigt, Eiweiss enthält.

Ich halte es aber doch zur Klärung der Sachlage für nothwendig, diese älteren Versuche zu besprechen und die Ursache für die abweichenden Resultate derselben anzugeben.

1. Wie schon Anfangs betont, hat vor längerer Zeit Karl Voit[1]) zum Theil mit Bischoff zusammen, zum Theil allein Versuche mit Fütterung von Leim veröffentlicht.

Rechne ich diese Resultate nach meinem Bedürfnisse um, so erhalte ich folgende Tabelle:

Datum des Versuches	Thiergewicht in kg	Leimzufuhr		Stickstoff in g				Verhältnisszahl
		Menge in g	in % des Energiebedarfes	Zufuhr	Abgabe	Differenz	Hungerabgabe	
März 1859	36,9	200	47	28,1	31,9	3,8	6,29	60
Mai 1861	33,9	»	»	28,5	31,9	3,4	5,94	57
» 1861	33,6	»	»	28,5	31,8	3,3	5,89	56
» 1865	36,4	»	»	28,3	31,3	3,0	6,24	48
Juli 1865	34,9	»	»	28,5	31,0	2,5	6,04	42

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 8 S. 297.

Ziehen wir aus all' diesen Versuchen einen Mittelwerth; so erhalten wir die Verhältnisszahl 53. Dieselbe ist also bedeutend kleiner, als sie durch unsere Versuche ermittelt wurde.

Zu den Versuchen selbst ist zu bemerken, dass dieselben zum grossen Theil nur zwei Tage dauerten, so dass zur Berechnung des gesuchten Werthes fast ausschliesslich nur je ein Tag verwendet werden konnte. Ausserdem ist der Harn nicht mittelst des Katheters gewonnen, sind die Stickstoffbestimmungen im Harn nur indirect mit Hilfe der Liebig'schen Harnstofftitrirung ausgeführt und die Zahlen für den Kothstickstoff nicht genau. Ebenso ist der Hungerwerth nicht direct ermittelt, sondern aus allen Hungerversuchen der ganzen Reihe (= 14) berechnet. Wenn man für jeden dieser Hungerversuche die Stickstoffausscheidung für ein Quadratmeter Oberfläche des Thieres umrechnet, erhält man:

Stickstoff pro qm Oberfläche	4,5	4,5 — 5,0	5,0 — 5,5	5,5 — 6,0	6,0 — 6,5
Anzahl der Fälle	1	6	5	1	1

Der Mittelwerth beträgt 5,03 Stickstoff für 1 qm Oberfläche. Mit dieser Mittelzahl sind wieder die Hungerwerthe bei den einzelnen Fütterungsreihen festgestellt.

Man ersieht aus den grossen Schwankungen, welche unsere Verhältnisszahl zeigt, dass diese Versuche für unseren Zweck nicht genau genug ausgeführt wurden.

Carl Voit hat auch noch verschiedene Versuche bei Leim mit Fettzusatz angestellt, welche, analog den vorausgehenden zusammengestellt, folgendes Resultat liefern:

Datum des Versuches	Thiergewicht in kg	Zufuhr in g			Stickstoff in g				Verhältnisszahl
		Fett	Leim Menge	Leim in % des Energiebedarfes	Zufuhr	Abgabe	Differz.	Abgabe im Hunger	
Mai 1859	36,0	200	50	12	7,0	12,4	5,4	6,19	87
› 1859	35,4	›	100	23	14,0	18,5	4,5	6,09	76
März 1859	36,6	›	200	47	28,1	29,9	1,8	6,24	29
Mai 1861	33,2	›	200	47	28,3	31,0	2,7	5,83	46

Gegen diese Versuche ist das Gleiche einzuwenden wie gegen die zuerst angeführten.

Carl Voit hat aus denselben geschlossen, dass die Eiweissersparniss des Leimes um so grösser ist, je grösser die zugeführten Mengen, und weiter, dass Leim mit Fett zusammen günstiger wirkt als Leim allein.

Letzterer Satz ist sicher nur bedingt richtig, da man jedenfalls die durch Fette bewirkte Eiweisssparung mittelst erhöhter Leimzufuhr ebenfalls zu erzielen vermag. Es könnte also das Fett nur in so weit die Leimwirkung vermehren, als die Maximalleimwirkung noch nicht erreicht ist. Da man nach meinen Versuchen schon mit Leimmengen, welche 11 % des Bedarfes decken, nahe an die Grenze der Leimwirkung herankommt, so ist sicher nur in den seltensten Fällen eine irgendwie erhebliche Vergrösserung der Leimwirkung durch Fett zu ermöglichen.

Auch in den eben angeführten Fütterungsversuchen von Leim mit Fettzugabe zeigen sich ziemlich bedeutende Differenzen in der Verhältnisszahl, und ich möchte gerade auf die zwei ersten Versuche hinweisen, weil hier diese Zahlen trotz der Fettzugabe grösser sind als bei den entsprechenden Versuchen von mir.

Einige Jahre später (1871) hat Carl Voit noch zwei weitere Versuche veröffentlicht, die jedenfalls viel genauer ausgeführt sind als die früheren. Der Stickstoff im Harn ist direct ermittelt, die Kothausscheidung ist durch Abgrenzung für jeden einzelnen Versuch bestimmt, und ebenso stehen Hungertage zum Vergleiche, obwohl dieselben wahrscheinlich noch keine reinen Hungertage sind; dagegen ist der Harn noch nicht mittelst des Katheters gewonnen, so dass zwischen den einzelnen Tagen immerhin noch geringe Schwankungen in der Ausscheidung vorliegen.

Gegeben wurde Leim und Schweinespeck mit Fleischextract. Die Resultate sind folgende:

Thier-gewicht	Zufuhr in g				Stickstoff in g				
	Speck	Leim		Fleisch-extract	Zufuhr	Abgabe	Differenz	Hunger-aus-scheid.	Ver-hältniss-zahl
		Menge	in % des Bedarfes						
40—45	200	200	44	5 g	30,1	35,2	5,1	10,05	51
40—45	200	300	65	—	44,0	50,7	6,7	10,85	46

Wie man sieht, sind diese Zahlen nur wenig von einander abweichend, obwohl die Leimgabe im zweiten Falle um 50% gesteigert wurde. Es stimmt also dieses Ergebniss mit meinen Versuchen, nur sind hier die Verhältnisszahlen durchwegs kleiner als die meinigen. Das rührt, wie ich schon Anfangs betont, sehr wahrscheinlich von dem Eiweissgehalt des gefütterten Leimes her. Ich möchte nur erwähnen, dass durch die Annahme, es seien 4% Eiweiss im Leim enthalten gewesen, alle Differenzen zwischen diesen und meinen Werthen sich ausgleichen. Uebrigens haben schon Bischoff und Voit selbst die Vermuthung ausgesprochen, dass die eiweisssparende Wirkung des Leimes zum Theil wohl auf einer Verunreinigung desselben mit Eiweiss beruhen könne, und führen als Begründung den relativ hohen Schwefelgehalt ihres Leimes, 1,08%, Schwefel an. Ich werde darauf später zurückkommen.

2. Eine weitere Reihe von Versuchen liegt von Oerum,[1]) einem Schüler Panum's, vor. So weit aus dem Referate zu entnehmen, leiden auch seine Versuche an gewissen Mängeln. Einmal ist auch hier der Leim unrein gewesen, was schon aus den Symptomen zu schliessen ist, die er bei grösserer Zufuhr hervorrief; dann ist der Stickstoffgehalt des Kothes nicht berücksichtigt; ich musste deshalb denselben ähnlichen Versuchen entlehnen. Der Stickstoff im Harn ist aus der Liebig'schen Harnstoffbestimmung berechnet. Und dann ist die Hungerausscheidung nur zu Anfang des Versuches bekannt, so dass die wirkliche Hungerstickstoffabgabe sicher kleiner gewesen als die in der Tabelle angeführte; in Folge dessen ist die Verhältnisszahl auch sicher zu klein berechnet.

1) Maly's Jahresbericht Bd. 79 S. 308.

Versuchs-dauer in Tagen	Thier-gewicht in g	Einnahme in g		Stickstoff in g			Ver-hältniss-zahl
		Stickstoff	in % des Bedarfes	Abgabe	Differenz	Hunger	
8	10,3	6,32	23	7,23	0,91	2,43	$>$ 37
9	9,8	7,02	28	7,65	0,63	2,43	$>$ 26

Eine zweite Versuchsreihe wurde angestellt mit Zugabe von 125 g Stärke, 50 g Butter und 5 g Fleischextract. Auch auf ihn sind alle Bedenken, die ich vorher geäussert, anzuwenden. Ausserdem könnten neben dem Leim auch diese Zusätze, von deren Reinheit wenigstens im Referate nichts erwähnt ist, wohl kleine Eiweissmengen enthalten haben.

Versuchs-dauer in Tagen	Thier-gewicht in kg	Zufuhr in g		Stickstoff in g				
		125 Stärke, 50 Butter und	Leim in % des Bedarfes	Zufuhr	Abgabe	Differenz	Harn-N	Ver-hältniss-zahl
5	9,8	91 Fleisch	—	3,51	3,68	— 0,17	2,16	—
4	10,2	22 Leim	13 %	3,50	4,72	— 1,22	»	$>$ 57
3	10,1	ohne Zusatz	—	0,41	2,74	— 2,33	»	108
8	10,2	91 Fleisch	—	3,51	3,21	+ 0,30	»	—
6	10,4	22 Leim	13 %	3,50	4,37	— 0,87	»	$>$ 40
4	10,3	ohne Zusatz	—	0,41	2,14	— 1,73	»	80

Auch in den Versuchen Oerum's sind die berechneten Verhältnisszahlen zu niedrig, da der wahre Hungerwerth in Folge des Eiweissverlustes vom Körper des Thieres sicher niedriger gewesen als der von mir angenommene, der nur zu Anfang der ganzen Reihe bestimmt wurde. Es erklären sich auch die kleineren Werthe am Ende der Reihe daraus, dass eben dieser Hungerwerth im Verlauf des Versuches niederer geworden.

Die Differenz zwischen den aus diesen Versuchen erhaltenen Verhältnisszahlen und meinen bei der gleichen Zufuhr ermittelten Werthen erklärt sich also einmal aus dem zu hoch angenommenen Hungerwerth, und dann vor Allem aus einer Verunreinigung des Leimes mit Eiweiss. Es würde diese Differenz auch

völlig zum Ausgleich gebracht werden können unter der Annahme, dass der Leim 7,4% Eiweiss enthalten habe.

3. Ein weiterer Versuch ist von Pollitzer[1]) angestellt, aber nicht mit Leim allein, sondern mit Leim unter Beigabe von ziemlich viel Stärke und Fett. Berechne ich aus der Oberflächenentwickelung des Hundes dessen Energiebedarf, so würde die Gesammtzufuhr ungefähr 160% des Bedarfes betragen, während der Leim allein nur annähernd 13% desselben deckt. Nun habe ich schon früher betont, dass durch Beigabe anderer Nährstoffe die Wirkung des Leimes wohl unterstützt werden könne, aber doch nur, so lange der Eiweisszerfall auf seiner untersten Grenze noch nicht angelangt ist. Und es könnte durch Beigabe von Kohlenhydraten schliesslich doch nur das erzielt werden, was mit einer grösseren Leimmenge auch erreichbar wäre. Wir haben also als Resultat dieser Versuche eine Maximalzahl zu erwarten, die ich aus meinen Versuchen auf annähernd 61 festgesetzt habe.

Hinsichtlich der Versuchsanordnung wäre zu bemerken, dass die Methode der Harnabgrenzung von einem Tag auf den andern nach der Annahme Pollitzer's zwar genügend scharf gewesen; jedoch gibt er selbst zu, dass bei dem Sammeln des Harns, der nicht direct aufgefangen, sondern in den Käfig gelassen wurde, Verluste eventuell stattgefunden haben könnten; ich denke insbesondere durch die Beschmutzung des Thieres selbst. Ebenso wurde der Koth nicht von der einzelnen Periode, sondern nur von der gesammten Reihe bestimmt, so dass auch darin kleine Fehler liegen können. Auch die Hungerzersetzung ist unbekannt. Ich muss sie daher aus der Oberfläche des Thieres berechnen (1 qm = 5,03 N).

Die Leimperiode ist dreitägig und folgt auf eine Reihe mit Fleischfütterung, wobei Eiweiss am Körper zum Ansatz gelangte. Aus den schon früher angeführten Gründen fällt jedenfalls der 1. Tag der Periode fort, möglicher Weise ist aber auch am 2. Tage der Gleichgewichtszustand noch nicht erreicht und nur der 3. Tag zur Berechnung der Verhältnisszahl zu verwenden, da die Stickstoffausscheidung der drei Tage ziemliche Differenzen

1) Pollitzer, Pflüger's Archiv Bd. 37 S. 301.

zeigt und mit jedem Tage noch weiter in die Höhe geht. Verwende ich die zwei letzten Tage zur Bestimmung des Mittelwerthes, so erhalte ich:

Thiergewicht in kg	N-Zufuhr in g	N-Abgaben in g	Differenz	Hunger-N	Verhältnisszahl
4,9	2,254	2,805	0,551	1,63	34

Auch in diesem Versuche könnte neben den angeführten Gründen noch der Eiweissgehalt des Futters an dem scheinbar so niedrigen Werthe Schuld sein. Mein Werth 61 würde einen Eiweisszerfall von 0,978 Stickstoff erfordern, was einem Eiweissgehalt von 2,1 g in dargereichtem Futter entsprechen würde. Der verfütterte Leim müsste dann 14% Eiweiss enthalten haben.

4. Weitere Versuche liegen vor von J. Munk,[1]) welcher Leim zusammen mit Fleisch und stickstofffreien Stoffen fütterte, um zu ermitteln, wie weit bei dieser Zufuhr das Eiweissbedürfniss des Thieres herabgesetzt werden könne. Es dürften sich diese Versuche, obwohl sie zu einem anderen Zwecke unternommen sind, wohl auch für unsere Frage verwerthen lassen, nur dürfen wir nicht vergessen, dass der Eiweisszerfall durch die Beifütterung von Eiweiss gegenüber den übrigen Versuchen etwas erhöht sein wird.

Es gelten jedoch auch für diese Versuche alle Einwände, welche schon bei den anderen hervorgehoben wurden. Insbesondere ist auch der Leim (französischer Leim 1. Qualität), den Munk verwendet, nicht frei von Eiweiss. Er enthält nach Munk's Bestimmungen 0,705% Schwefel, was nach meinen Untersuchungen sicher auf Beimengung von Eiweiss schliessen lässt.

J. Munk führt seinen ersten Versuch an einem Hunde aus, der längere Zeit gehungert hatte. Nach der Zusammenstellung von E. Voit und Korkunoff[2]) schied derselbe in der letzten Hungerperiode vor der Fütterung 5,58 g Stickstoff aus.

1) J. Munk, Virchow's Archiv Bd. 101 S. 91.

2) Voit u. Korkunoff, Zeitschr. f. Biol. Bd. 32 S. 110.

Die Fütterung bestand in den drei ersten Tagen aus 200 g Fleisch mit sehr viel Kohlenhydraten. Nun folgte die Periode, in der neben dieser Fütterung Leim zugegeben wurde.

Die Resultate sind folgende:

	Versuchstage	Thiergewicht in kg	Nahrung in g					N-Abgabe in g	Differenz in g
			Fleisch	Leim	Stärke	Zucker	Stickstoff		
1. Reihe	4.—8.	26,44	200	100	150	150	21,15	19,00	+2,15
2. »	10.—12.	26,88	200	100	200	200	21,15	20,34	+0,81

Die aus der ersten Reihe erhaltene Mittelzahl ist nicht zu verwenden, da das Thier jedenfalls in den zwei ersten Tagen mit der Nahrung noch nicht im Gleichgewicht war. Schliessen wir deshalb diese beiden aus, so erhalten wir als Stickstoffabgabe statt 19,00 20,77, also mehr wie in der zweiten Reihe. Wir dürfen uns deshalb auf diese beschränken.

Ziehen wir in dieser zweiten Reihe den in Form von Fleisch zugeführten Stickstoff (= 6,8), ferner den Körperansatz von 0,81 g N in Betracht, so ergibt sich daraus als Eiweisszerfall (6,8—0,81) = 5,99.

Eiweisszerfall in N ausgedrückt	Hungerausscheidung	Verhältnisszahl
5,99	5,58	107

Bei der Bildung dieser Verhältnisszahl habe ich angenommen, dass der Stickstoffansatz in Form von Fleisch erfolgte, dass also der aus dem Fleisch stammende Stickstoff zu gleichen Bruchtheilen dem Zerfall von Eiweiss entstammt, wie bei Hunger. Diese Verhältnisszahl ist hier ungewöhnlich hoch in Folge der grossen Zugabe stickstoffhaltigen Materials zum Futter.

In dem zweiten Versuche J. Munk's führt derselbe ebenfalls neben Fleischmehl und stickstofffreien Stoffen Leim zu. Er gab 8,2 g Fleischmehl, 55,3 g Leim, 55 g Reis und 62 g Schmalz.

Die Zahlen dieser Reihe sind folgende:

Tag	Thiergewicht in kg	Stickstoffzufuhr			N-Abgabe
		eiweissartige Substanz	Leim	zusammen	
1	16,45	1,57	8,16	9,73	9,81
2		»	»	»	9,62
3		»	»	»	9,36
4		»	»	»	8,51

Munk bemerkt hiezu, dass der Hund schon am 3. Tage das Fressen nicht mehr auf einmal aufnahm. Es trat also schon an diesem Tage eine Verzögerung der Resorption ein. Am 4. Tage frass der Hund nach drei Stunden den grössten Theil und erst am Vorabend den Rest. Dieser letzte Tag ist also jedenfalls nicht zu brauchen, da ein Theil des Leimes zu spät gefüttert wurde. In Folge davon findet sich auch an den darauffolgenden Tagen die Stickstoffausscheidung anormal hoch.

Zur Bildung der Mittelzahl wäre also streng genommen nur der 2. Tag, eventuell der 2. und 3. Tag zu benützen.

Am Schlusse der Reihe hatte Munk zwei Hungertage angeschlossen mit einer Stickstoffausscheidung von 5,17 bezw. mit 4,32 g Stickstoff. Beide Tage stehen aber jedenfalls noch unter dem Einflusse der vorausgehenden Fütterung, bei der das Thier im Ganzen 4,43 g Stickstoff am Körper zum Ansatz gebracht hatte. Ich muss mich also auch hier mit dem nur durch Rechnung gefundenen Hungerwerthe = 3,68 begnügen.

Thiergewicht in kg	Stickstoff in g			Hunger-N	Verhältnisszahl
	Zufuhr in Leim	Abgabe	Zerfall eiweissartiger Substz.		
16,45	8,16	9,49	1,33	3,68	36

Nehmen wir wieder die von mir ermittelte Zahl von 61 als richtig an, so müsste zur Erklärung der erhaltenen Differenz in dem gefütterten Leim 7,91 % Eiweiss enthalten gewesen sein.

Wenn wir nun die Resultate aller dieser Versuche nochmals überblicken, so sehen wir, dass dieselben den unseren gegenüber beinahe alle zu geringe Werthe lieferten. Das kann wohl zum Theil in der für unsere Zwecke unvortheilhaften Versuchs-

anordnung liegen, in der ungenauen Abgrenzung des Harnes und in Verlusten beim Auffangen desselben, sowie der ungenügenden Bestimmung des Kothes und der ungenauen Berechnung der Hungerausscheidung. Da aber hier fast durchgehends zu kleine Werthe erhalten wurden, so liegt wohl der Schwerpunkt darin, dass der gefütterte Leim eiweisshaltig gewesen. Je mehr Eiweiss im Leim, desto grösser ist der wahre Eiweisszerfall gegenüber dem angenommenen. Und desto grösser ist natürlich die Abweichung der aus den Versuchen berechneten Verhältnisszahl gegenüber der wirklich vorhandenen.

Wie schon Anfangs betont, ist bereits von verschiedener Seite auf den Eiweissgehalt des Handelsleimes hingewiesen worden, und ich konnte mich ebenfalls mittels der Eiweissreactionen von der Gegenwart desselben, wenigstens im französischen Leim, bei allen drei Qualitäten desselben überzeugen. Es fragt sich nur, wie gross diese Verunreinigung ist und ob sich mit ihr allein die Differenzen zwischen den von mir und anderen Autoren erhaltenen Werthen erklären lassen.

Es ist von verschiedener Seite behauptet worden, dass das Glutin schwefelfrei sei, allerdings aber, so viel ich weiss, nicht bewiesen. Jedenfalls aber war in dem Schwefelgehalt des Leimes ein Anhaltspunkt gegeben für die Schätzung der Grösse der Verunreinigung mit Eiweiss. Ich habe deshalb zum Vergleiche in meinem gereinigten Leim, sowie dem französischen Handelsleim erster und dritter Qualität Schwefelbestimmungen ausgeführt und zugleich dieselben Proben nach dem Kochen mit Salzsäure, mit Chlorbaryumlösung versetzt, um die Schwefelmenge zu ermitteln, welche etwa als Schwefelsäure in der Substanz vorhanden wäre.

Dabei habe ich erhalten:

100 g trockene Substanz enthalten:			
	gereinigter Leim	französischer Leim I	französischer Leim III
Schwefel in toto	0,270	0,605	0,613
Schwefel in Form von SO_4H_2 . .	0,007	0,218	0,080
event. S aus Eiweiss	0,263	0,387	0,533

Da mein gereinigter Leim, der aus französischem Leim I hergestellt war, weder mit Ferrocyankalium, noch mit Salpetersäure u. s. w. eine Eiweissreaction gab, so musste dessen Schwefelgehalt auf anderweitige Verunreinigungen und nicht auf Eiweiss bezogen werden. Ziehe ich den in der gereinigten Substanz enthaltenen Schwefel von dem der ungereinigten Proben ab, so erhalte ich:

In 100 g trockenem Leim ist Eiweiss-Schwefel enthalten:	
I	III
0,124	0,270

Da sich in den Eiweisssubstanzen, welche etwa Schuld an der Verunreinigung des Leimes sein konnten, im Mittel ungefähr 1,13 % Schwefel findet, so ergibt sich mit Berücksichtigung dieser Zahl weiter:

In 100 g trockenem Leim ist Eiweiss enthalten:	
I	III
11	24

Die Eiweissmenge, welche nach dieser Berechnung erhalten würde, schien mir so auffallend zu sein, dass ich mich auch noch auf andere Weise von der Richtigkeit meiner Schätzung zu unterrichten suchte. Ich stellte mir durch Zugabe von Eiweiss zu meiner gereinigten Leimlösung eine Flüssigkeit dar, die in 100 g Trockenmenge 11 % Eiweiss enthielt, versetzte sowohl diese Flüssigkeit wie eine Lösung französischen Leimes erster Qualität zu gleichen Volumina mit der gleichen Anzahl Tropfen Ferrocyankalium und Essigsäure. Da der in beiden Gläsern auftretende Niederschlag dem Ansehen nach gleich gross erschien, darf ich daraus wohl schliessen, dass meine Berechnung der Eiweissmenge aus dem Schwefelgehalt der Substanz eine annähernd richtige gewesen.

Man sieht daraus, wie nothwendig die vorherige Reinigung des käuflichen Leimes für meine Versuche war, und ich kann ohne Bedenken die von den meinigen abweichenden Werthe, die

aus früheren Versuchen erhalten wurden, gerade dem Eiweissgehalt des Handelsleimes zuschreiben. Sind doch die Eiweissmengen, welche zur Erklärung dieser Differenzen angenommen werden müssten, meiner Berechnung nach beinahe alle kleiner, als sich die von mir aus dem Schwefelgehalt ermittelte Verunreinigung erwiesen hat. Nur die Versuche Pollitzer's machen davon eine Ausnahme, aber wahrscheinlich nur deshalb, weil bei diesen ein weiterer Fehler, nämlich die unvollständige Gewinnung des Harnes noch hinzukommt.

Ich darf also wohl das Resultat meiner Versuche als richtig ansehen. Und es bliebe nur noch übrig, zu ermitteln, ob der Maximalwerth der Leimwirkung der von mir angenommenen Zahl 61 auch wirklich entspricht. Zur Ermittelung dieses Werthes liessen sich am sichersten grössere Hunde verwenden, damit die zufälligen Schwankungen nicht zu sehr ins Gewicht fallen.

Die vorliegende Arbeit wurde im physiologischen Institute der thierärztlichen Hochschule München unter Leitung von Professor Erw. Voit ausgeführt, und fühle ich mich verpflichtet, ihm dafür meinen Dank auszusprechen.

Das Verhalten der Eiweisskörper zu Alkaloïdreagentien, zugleich eine Bestimmung der gebundenen Salzsäure.

Von

Dr. **O. Cohnheim** und Dr. **H. Krieger.**

(Aus dem physiologischen Institut und der medicinischen Klinik der Universität Heidelberg.)

Wenn die Eiweisskörper und ihre noch eiweissartigen Spaltungsproducte, die Albumosen und Peptone, in wässeriger Lösung mit Säuren zusammentreffen, so bilden sie als Basen mit diesen Salze, von denen insbesondere die salzsauren Eiweisse, die Chloride der einzelnen Eiweisskörper, wiederholt untersucht worden sind, früher von Danilewsky[1]) u. A., in neuerer Zeit von Sjöqvist[2]), Paal[3]), Cohnheim[4]), Bugarszky und Liebermann[5]) und Spiro und Pemsel[6]). Diese Salze haben einmal ein Interesse für die Charakteristik der verschiedenen Eiweisse und Albumosen, sodann aber sind sie auch von praktisch-

---

1) A. Danilewsky, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880, S. 929.

2) J. Sjöqvist, Skandinav. Archiv f. Physiol. 1894, Bd. 5 S. 277; 1895, Bd. 6 S. 255 (daselbst auch die ältere Literatur).

3) C. Paal, Ber. d. d. chem. Ges. 1892, Bd. 25 S. 1202. — Derselbe, Peptonsalze des Eieralbumins, ibid. 1894, Bd. 27 S. 1827.

4) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. 1896, Bd. 33 S. 489.

5) St. Bugarszky u. L. Liebermann, Bindungsvermögen eiweissartiger Körper für Salzsäure, Natronlauge und Kochsalz. Pflüger's Archiv 1898, Bd. 72 S. 51.

6) K. Spiro u. W. Pemsel, Basen- und Säurencapacität. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1898, Bd. 26 S. 233.

medicinischer Bedeutung wegen ihres Vorkommens im Mageninhalt. Denn der von der Magenschleimhaut secernirte Saft enthält ja in reichlicher Menge Salzsäure, und diese wird durch das mit der Nahrung eingeführte Eiweiss und die unter der Einwirkung des Pepsins aus dem Eiweiss gebildeten Albumosen neutralisirt; es finden sich im Mageninhalte nach einer eiweisshaltigen Mahlzeit neben noch vorhandener Salzsäure in reichlicher Menge salzsaure Albumosen. Von beiden Gesichtspunkten aus unternahmen wir eine erneute Untersuchung dieser Körper, die insbesondere zu einer bequemen quantitativen Bestimmungsmethode derselben, auch im Mageninhalte, führen sollte.

Die salzsauren Albumosen sind Salze, die auf Lackmus, Phenolphthaleïn, Rosolsäure und andere Indicatoren sauer reagiren, neutral dagegen auf Kongoroth, Methylviolett, Phloroglucin-Vanillin, Tropäolin u. s. w. In einem Gemenge, das nur Salzsäure und salzsaure Albumosen enthält, ist die Trennung mittelst dieser sogenannten Reagentien auf freie Salzsäure daher leicht: die Differenz zwischen der Acidität für Rosolsäure u. s. w. und der für das Günzburg'sche Reagens entspricht den salzsauren Albumosen, der gemeinhin sogenannten »gebundenen Salzsäure«. Sobald aber, wie es häufig im Mageninhalte der Fall sein wird, noch andere organische Säuren und saure Salze, Phosphate insbesondere, hinzukommen, ist die Scheidung dieser von der gebundenen Salzsäure erschwert. Von den Methoden, die auf die Bestimmung der gesammten, vom Magen secernirten Salzsäure gerichtet sind, der durch die Albumosen neutralisirten sowohl wie der noch als Säure vorhandenen, zeigt die Leo'sche auch eventuell vorhandene organische Säuren an, passt also nicht für alle Fälle. Ausserdem erscheint es von vornherein nicht ausgemacht, ob die salzsauren Albumosen sich mit dem kohlensauren Kalk vollständig umsetzen; vermuthlich tritt hier ein Gleichgewichtszustand ein, und bei welcher Grenze dies der Fall ist, musste erst ermittelt werden. Die einzige Methode, welche zweifellos richtige Werthe liefert, ist die von Mörner und Sjöqvist bezw. Sjöqvist[1]), am bequemsten in der Modification

1) J. Sjöqvist, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1889, Bd. 13 S. 1.

von Fawitzky[1]). Die von Leo u. A. gegen die Methode erhobenen Einwendungen sind von Sjöqvist[2]) vollständig widerlegt und die theoretische wie die praktische Richtigkeit seiner Methode über allen Zweifel erhoben worden. Das Verfahren von Sjöqvist eignet sich daher vorzüglich zu einer Controle für zu erforschende andere Methoden, und wir haben uns seiner auch zu diesem Zwecke bedient; für eine ausgedehntere klinische Anwendung ist es indessen, wie wohl allgemein zugegeben wird, zu complicirt und zu zeitraubend. Der Versuch Töpfer's[3]), die freie Salzsäure und die Summe der Säuren mit Ausschluss der gebundenen Salzsäure durch verschiedene Indicatoren zu titriren, hat sich ebenfalls nicht einzubürgern vermocht. Auch fehlt der Beweis, dass das Dimethylamidoazobenzol wirklich die Grenze zwischen Salzsäure und salzsauren Albumosen richtig anzeigt; die Versuche 6 und 7 seiner Abhandlung ergeben, wenn man sie mit den von Sjöqvist u. A. ermittelten Zahlen für das Salzsäurebindungsvermögen des Eieralbumins vergleicht, viel zu niedrige Werthe für die gebundene Salzsäure.

Wir haben nicht nach einer anderen gemeinsamen Bestimmung für die beiden Salzsäurefactoren gesucht, sondern die Eigenschaften der salzsauren Albumosen herangezogen, um sie in irgend einer Form auszuschalten. Wir hofften zunächst durch Aussalzen zum Ziele zu kommen: wie Paal zuerst gezeigt hat, werden die salzsauren Albumosen so gut wie die Albumosen selbst durch Ammonsulfat ausgesalzen, und das Ausfällen mit Ammonsulfat ist von dem Einen von uns[4]) und von Spiro und Pemsel[5]) denn auch zur quantitativen Bestimmung der den Eiweissen und Albumosen äquivalenten Säuremenge benutzt worden. Bei der Ausführung erwies sich indessen die bekannte, unangenehme Eigenschaft des Ammonsulfats, dass es nur sehr

1) A. Fawitzky, Virchow's Archiv 1891, Bd. 123 S. 292.

2) J. Sjöqvist, Einige Bemerkungen über Salzsäurebestimmungen im Mageninhalt. Zeitschr. f. klin. Med. 1896, Bd. 32 S. 451.

3) G. Töpfer, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1893, Bd. 19 S. 104.

4) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. 1896, Bd. 33 S. 489.

5) K. Spiro u. W. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1898, Bd. 26 S. 233.

schwer neutral zu erhalten ist, so hinderlich, dass wir bald auf seine Anwendung verzichten mussten. Dasselbe gilt von dem ebenfalls gut aussalzenden Kaliumacetat, und das dritte Salz, das alle Albumosen fällt, das Zinksulfat, lässt sich wegen der Unlöslichkeit des Zinkoxyds durch die gewöhnlichen Indicatoren nicht titriren. Auch ist, da ein Erhitzen des Mageninhaltes ausgeschlossen ist, das vollständige Sättigen der Flüssigkeit mit dem Salze nicht so einfach, und dies ist erforderlich, da die schwer fällbaren Deuteroalbumosen im Mageninhalte reichlich vorkommen.

Wir wandten uns daher den Alkaloïdreagentien zu, die ja auch die Albumosen und Peptone nahezu vollständig fällen. Es musste nun aber erst festgestellt werden, in welcher Weise bei ihnen die Umsetzungsreaction verläuft. Während die Alkaloïde und andere organische Basen durch Phosphorwolframsäure, Tannin u. s. w. bei jeder Reaction gefällt werden, indem sich das unlösliche phosphorwolframsaure Salz der betreffenden Base bildet, ist dies bei den Eiweisskörpern bekanntlich nur bei saurer Reaction der Fall; setzt man zu einer neutralen Albumosenlösung etwa neutrales phosphorwolframsaures Natron hinzu, so tritt keine Fällung ein, es entsteht aber sofort ein Niederschlag, wenn eine Säure, etwa Salzsäure, zugegen ist. Dagegen braucht diese Säure aber gar nicht als solche vorhanden zu sein, sondern es genügt — wie sogleich gezeigt werden wird —, wenn nicht mehr Säure da ist, als den basischen Aequivalenten der Eiweisskörper entspricht. Eiweiss wird durch phosphorwolframsaures Natron nicht gefällt, wohl aber salzsaures Eiweiss. Spiro und Pemsel führen aus, dass man das Eiweiss »zu jenen Körpern rechnen könne, welche zwar elektrisch geladen, aber nicht ionisirt sind, und die, weil sie zwei verschiedene elektrische Ladungen besitzen, zwar nicht als Basen oder Säuren selbst fungiren, aber doch im Stande sind, mit diesen additionelle Verbindungen einzugehen«. Nun bildet das Eiweiss aber sowohl mit Säuren, wie mit Basen wirkliche Salze, die allen Gesetzen folgen, die van t'Hoff und Arrhenius für Salze aufgestellt haben, wie dies von Sjöqvist und

Bugarzky und Liebermann gezeigt worden ist. Andererseits ist Spiro und Pemsel darin Recht zu geben, dass die sehr geringe Leitfähigkeit einer reinen Eiweisslösung die Abwesenheit stärker ionisirter Körper, Wasserstoff- oder Hydroxylionen, darthut. Diese Thatsachen konnte man sich bisher nur schwierig veranschaulichen, bis die Untersuchungen von Hantzsch[1]) den Schlüssel dazu lieferten. Hantzsch hat eine Klasse von Körpern beschrieben, die er Pseudoammoniumbasen nennt, und die an sich chemisch indifferent sind, aber bei Berührung mit einer Säure durch eine Atomverschiebung zu Basen werden. Sie reagiren daher in wässeriger Lösung neutral, die Lösung bleibt aber auch neutral, wenn eine Säure hinzugesetzt wird; denn unter deren Einfluss wird die Pseudobase zur Base und neutralisirt die Säure. Für sich sind die Pseudobasen indifferente Hydrate, mit Basen zusammengesetzte organische Alkalien, was durch die Formel ausgedrückt werden kann:

$$HO - \overset{\diagup}{\underset{\diagdown}{C}} - \overset{III}{N} = \rightarrow HO - \overset{V\diagup}{\underset{\diagdown}{N}} = C =.$$

Der Neutralisationsvorgang aber wird ausgedrückt durch die Formel:

$$HO - R \equiv \overset{III}{N} + HCl = H_2O + R \equiv \overset{V}{N} - Cl.$$

Es kann nun keinem Zweifel unterliegen, dass die Eigenschaften der Eiweisskörper vollständig bezeichnet werden, wenn man sie als Pseudobasen auffasst. Nur bei diesen sind die eigenthümlichen Neutralisationsphänomene beobachtet, wie sie Spiro und Pemsel bei den Eiweissen beschrieben haben. Ueber das Verhalten der Pseudoammoniumbasen zu den Alkaloïdreagentien hat Hantzsch bisher keine Angaben gemacht. Für die Eiweisskörper liegen die Verhältnisse aber klar; in neutraler Lösung sind sie Pseudobasen, und werden daher durch die Alkaloïdreagentien nicht gefällt, durch Zusatz einer Säure werden sie zu wirklichen Basen, und damit fällbar. — Ob die Eiweisskörper auch Pseudosäuren im Sinne von

1) A. Hantzsch u. M. Kalb, Ber. d. d. chem. Gesellsch 1899 Bd. 32 S. 3109. — A. Hantzsch u. G. Osswald, Ibid. 1900, Bd. 33 S. 278.

Hantzsch[1]) sind, ist nicht so sicher, aber wegen der analogen Neutralisationsphänomene sehr wahrscheinlich. Auch die von v. Fürth[2]) und Schulz[3]) gefundene Fällung des Myogens und Oxyproteïns, vielleicht auch anderer Eiweisse, nur bei Gegenwart von Alkalisalzen, sprechen in diesem Sinne. Für die Alkaloïdreagentien kann jedenfalls kein Zweifel bestehen, dass hier wirklich eine Umsetzung in der Richtung vorliegt:

Salzsaures Eiweiss + Phosphorwolframsäure = phosphorwolframsaures Eiweiss + Salzsäure, oder:

Salzsaures Eiweiss + phosphorwolframsaures Natron = phosphorwolframsaures Eiweiss + Chlornatrium.

Eine nähere moleculare Formulirung ist einstweilen natürlich unmöglich.

Dabei ist nun eine weitere Erscheinung zu beachten, die diesen Vorgang für den von uns verfolgten Zweck, die quantitative Bestimmung der gebundenen Salzsäure im Mageninhalt verwerthbar macht. Alle vier an der Reaction betheiligten Salze sind neutrale Salze im chemischen Sinne, d. h. sie enthalten keine Wasserstoff- oder Hydroxylionen; von der hydrolytischen Dissociation soll hier einstweilen abgesehen werden. Auf die gewöhnlichen Indicatoren, Phenolphthaleïn u. a. aber reagirt das salzsaure Eiweiss, das in die Reaction eintritt, nicht neutral, sondern sauer, weil die Indicatoren selbst offenbar stärkere Basen sind als das Eiweiss, so dass sie eher abgesättigt werden als dieses, aus demselben Grunde, weshalb CO_3Na_2 ebenso stark alkalisch reagirt wie NaOH. Nachdem die Umsetzung aber vollendet und das unlösliche phosphorwolframsaure Eiweiss ausgefallen ist, befinden sich nur noch Salze in Lösung, die diese Erscheinung nicht zeigen, sondern normal, also neutral reagiren. Enthielt die Lösung daher vor dem Fällen genau so viel Salzsäure, wie das Eiweiss zu binden vermag, so wird sie nachher neutral reagiren; enthielt sie einen Ueberschuss an Salzsäure, so

1) A. Hantzsch, Ibid. 1899, Bd. 32 S. 575 u. 3066.
2) O. v. Fürth, Schmiedeberg's Archiv 1895, Bd. 36 S. 231.
3) F. N. Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1899, Bd. 29 S. 86.

wird sie um so viel weniger sauer sein, als Säure zur Neutralisation des Eiweisses erforderlich ist. Es wird ein Aciditätsverlust eintreten, der genau der Menge Salzsäure entspricht, die an das Eiweiss gebunden ist. Der Aciditätsverlust entsteht nicht durch eine wirkliche Verminderung der Säure, sondern gewissermaassen durch eine Täuschung unserer Indicatoren.

Bevor diese Ausführungen durch Protokolle belegt werden, muss zunächst noch eine weitere Eigenthümlichkeit dieser salzsauren Eiweisse und salzsauren Albumosen erwähnt werden, ihre sehr starke hydrolytische Dissociation. Unter hydrolytischer Dissociation versteht man bekanntlich im Gegensatz zu der elektrolytischen Dissociation die Entstehung von freier Säure oder freier Base aus Salzen mittels der Jonen des Wassers, wenn die andere Base oder Säure sehr schwach ist. Ley[1]) hat kürzlich diese Verhältnisse an den Chloriden und Nitraten einer Reihe schwach basischer Metalle, Aluminium, Quecksilber, Eisen u. s. w. eingehend studirt, und die von ihm gefundenen Thatsachen finden auch für die Chloride der Albumosen Anwendung. Vor Allem ist sehr deutlich die Abnahme der hydrolytischen Dissociation bei einem steigenden Ueberschuss von Salzsäure zu erkennen, sowie die Zunahme bei Verdünnung der Lösung.

Es seien zunächst eine Reihe von Beobachtungen über die Fällung von salzsaurer Heteroalbumose durch phosphorwolframsauren Kalk mitgetheilt. Wir verwendeten dies Fällungsmittel, weil es sehr leicht genau neutral herzustellen ist, indem man eine Lösung von Phosphorwolframsäure — wir haben in der Regel eine 4proc. benutzt — zum Sieden erhitzt und heiss mit kohlensaurem Kalk neutralisirt; beim Neutralisiren in der Kälte wird weniger Kalk aufgenommen, und die Lösung bleibt sauer; das Natronsalz ist schwerer neutral zu erhalten; phosphorwolframsaures Baryum ist nicht oder doch nur wenig löslich.

Die Heteroalbumose wurde aus einem im physiologischen Institut aufbewahrten Präparat, das von den Höchster Farbwerken nach der Vorschrift von Kühne und Chittenden,

1) H. Ley, Studien über die hydrolytische Dissociation von Salzlösungen. Zeitschr. f. physikal Chemie 1899, Bd. 30 S. 193.

vermuthlich aus Fibrin, dargestellt war, nach den Angaben von Pick[1]) durch wiederholtes Fällen mit 30proc. Alkohol gewonnen; es gab die Reactionen von Millon und Molisch nur schwach. Von dieser Heteroalbumose wurde eine 2proc. Lösung in $^1/_{10}$ n. Salzsäure verwendet. Es wurde zunächst die »Gesammtacidität« durch Titriren mit Rosolsäure bestimmt; sie hätte eigentlich »100« sein müssen, war indessen, wie auch bei den übrigen Albumosenlösungen, stets etwas niedriger, wahrscheinlich weil die Albumosen auf Rosolsäure selbst etwas alkalisch reagiren. Phenolphthaleïn gibt, wie dies auch Töpfer u. A. beschrieben haben, bei Titrirung von eiweiss- oder albumosenhaltigen Lösungen eine zu hohe Acidität. Alsdann wurde die »freie«, nicht durch die Heteroalbumose neutralisirte Salzsäure in der gewöhnlichen Weise in je 10 ccm bestimmt, entweder mittels des Günzburg'schen Phloroglucin-Vanillin oder mit alkoholischer Tropäolinlösung; dieses Reagens wird gewöhnlich nach Boas genannt, der es in die Praxis einführte, ist indessen schon vor ihm von Rollet[2]) beschrieben worden. Zu anderen 10 ccm wurden 30 ccm der Lösung von phosphorwolframsaurem Kalk gesetzt, von dem entstehenden, voluminösen Niederschlag abfiltrirt, und im Filtrat wieder mit Rosolsäure die Acidität bestimmt. Die Zahlen bedeuten die Anzahl Cubikcentimeter $^1/_{10}$ n. Natronlauge, die bis zum Umschlag verbraucht wurden, mit 10 multiplicirt, also in der Form, die bei Magenuntersuchungen für die Angabe der Gesammtacidität üblich ist. Sämmtliche Zahlen entstammen Doppelbestimmungen, die nicht mehr als 1—2 differirten, d. h. nur um 0,1—0,2 ccm der $^1/_{10}$ n. Lauge, was in die Versuchsfehler fällt.

Gesammtacidität 96,
Freie HCl 61,
Nach dem Fällen mit phosph.-wolfr.-saurem Ca 45,

1) E. P. Pick, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1899, Bd. 28 S. 219

2) A. Rollet, Sitzungsber. d. Wien. Akad. 84. Math. Naturw. Kl. III, S. 347, 1881.

do., aber nach Zusatz von 3 ccm $^1/_{10}$ n. HCl 70,
» » » » » 2 » » » NaOH 29,
» » » » » 4 » » » » 15,
» » » » » 6 » » » » 1,
» » » » » 7 » » » » 1,
» » » » » 8 » » » » unvollst. Fällung,
» » » » » 10 » » » » keine Fällung.

Man sieht hieraus zunächst den Aciditätsverlust, der durch Ausfällen der phosphorwolframsauren Heteroalbumose entsteht. Die Ausfällung ist vollständig; das Filtrat gibt keine Biuretreaction, während diese durch die Anwesenheit von phosphorwolframsaurem Kalk nicht gestört wird. Aus der Günzburgschen und der Tropäolinreaction berechnet sich, dass 2 g Heteroalbumose 35 ccm $^1/_{10}$ n. Salzsäure neutralisiren, in Wahrheit etwas mehr, da die Empfindlichkeit der beiden Reagentien ja eine begrenzte ist. Nach den Fällungen mit phosphorwolframsaurem Kalk aber berechnet sich, dass die 2 g binden:

56 ccm bei einem Ueberschuss von 70 ccm Salzsäure,
51 » » » » » 45 » »
47 » » » » » 29 » »
41 » » » » » 15 » »
35 » » » » » 1 » »
25 » » mangelndem Ueberschuss.

Ist noch weniger Salzsäure vorhanden, d. h. ist neben der salzsauren Albumose noch freie Albumose in Lösung, so misslingt die Fällung. Schon bei einem Zusatz von 7 ccm Natronlauge filtrirte die Flüssigkeit schlecht und ging erst nach wiederholtem Zurückgiessen klar durch's Filter. Bei noch stärkerem Alkalizusatz war überhaupt kein klares Filtrat zu erzielen, bei völliger Neutralisirung blieb der Niederschlag aus. — Wie man sieht, sind die Differenzen des Salzsäure-Bindungsvermögens je nach dem Ueberschuss der durch Hydrolyse frei werdenden Salzsäure sehr gross. Sjöqvist und der Eine von uns (Cohnheim) haben ja bereits früher eine starke hydrolytische Dissociation des salzsauren Eieralbumins, bezw. der salzsauren Albumosen festgestellt, und auch aus den Zahlen

von Spiro und Pemsel ergibt sich dieselbe. Denn ihre Beobachtung, dass bei steigendem Säurezusatz immer mehr Säure gebunden wird, und dass das Maximum erst bei einem sehr starken Ueberschusse erreicht wird, haben Spiro und Pemsel zwar anders zu deuten versucht, sie nahmen an, dass es sich gar nicht um eine eigentliche Salzbildung handle, sondern um einen Vertheilungsvorgang. Unter Berücksichtigung der Untersuchungen von Ley u. A. erscheint es einfacher, wenn man hierin vielmehr eine hydrolytische Dissociation sieht. Denn die Uebereinstimmung mit deren Gesetzen ist eine vollkommene; die Dissociation nimmt zu, wenn die überschüssige Säuremenge abnimmt, und sie nimmt immer stärker zu, je näher man dem neutralen Grenzpunkte rückt; in dessen Nähe macht eine kleine Veränderung der überschüssigen Salzsäuremenge sehr viel mehr aus, als eine gleich grosse Aenderung, wenn schon ein starker Ueberschuss vorhanden ist. Auch blosses Verdünnen mit Wasser vermehrt die Dissociation (vgl. S. 107). Wenn man das durch das Günzburg'sche Reagens ermittelte Salzsäure-Bindungsvermögen mit dem durch die Fällung bestimmten vergleicht, so sieht man an der »neutralen« Stelle eine vollkommene Uebereinstimmung; beide geben an, dass hier 35 ccm $^{1}/_{10}$ n. HCl gebunden und 61 ccm noch frei als solche vorhanden sind; bei einem Ueberschuss von Salzsäure aber geht das Bindungsvermögen schnell in die Höhe; die in diesem Versuche erreichte Zahl von 56 ccm ist schwerlich schon das Maximum. Die erstere Zahl würde sagen, dass 1 g Heteroalbumose 64 mg Salzsäure zu binden vermag; die höhere Zahl wäre 102 mg. Wenn man diese Zahlen für eine Charakteristik der einzelnen Eiweisse verwenden wollte, müsste man entweder das Maximum nehmen oder noch besser die Curve des Anstiegs berücksichtigen; eine derartige Untersuchung lag nicht in unserer Absicht, wird aber demnächst in Angriff genommen werden.

Dagegen wurden nun noch eine Reihe der anderen Alkaloïdreagentien untersucht. Es wurden verwendet: pikrinsaurer Kalk, trichloressigsaurer Kalk und Jodquecksilberjodkalium. Die

Acidität der 2proc. Heteroalbumoselösung in $^1/_{10}$ n. HCl betrug nach dem Fällen mit

pikrinsaurem Kalk 60,
trichloressigsaurem Kalk 65,
bei einem anderen, scheinbar gleichen Präparat . . . 54,
Jodquecksilberjodkalium 57,
Jodquecksilberjodkalium in gesättigter $CaCl_2$-Lösung (s. u.) 50.
Es war (s. o.) die G. A. 96,
freie HCl . . . . 61.

Die Zahlen liegen in der Nähe der mit Phosphorwolframsäure ermittelten; woher die Abweichungen rühren, vermögen wir nicht zu sagen. Gerbsaurer Kalk gestattet wegen der dunkeln Farbe kein genaues Titriren, die Zahlen scheinen den obigen nahe zu liegen. Phosphormolybdänsaurer Kalk ist unlöslich; wenigstens unser Präparat. Jodwismuthjodkalium lässt sich nicht verwenden, da es sich beim Verdünnen der Lösung unter Abscheidung basischer Salze und Sauerwerden der Flüssigkeit zersetzt. — Nach der Fällung mit Trichloressigsäure war im Filtrat eine schwache Biuretreaction nachzuweisen, die Fällung also keine vollständige; bei Pikrinsäure war sie dies.

Ferner sollte geprüft werden, ob die oben angegebene Reactionsgleichung: Salzsaure Albumose + phosphorwolframsaurer Kalk = phosphorwolframsaure Albumose + Chlorcalcium, richtig sei; nach dieser muss sich nach der Fällung die gesammte Salzsäure im Filtrat noch vorfinden, theils als solche, theils als Chlorcalcium. Wir haben daher im Filtrat mit Silbernitrat unter Verwendung von Kaliumchromat als Indicator nach vorheriger Neutralisirung das Chlor titrirt. Von der Silberlösung entsprach 1 ccm 6,24 mg Salzsäure = 1,71 ccm $^1/_{10}$ n. HCl. Es wurden bis zum Umschlag verbraucht:

bei Phosphorwolframsäure . 5,7 ccm $AgNO_3$ = 9,7 ccm HCl
» Trichloressigsäure . . 5,7 » » = 9,7 » »
» Pikrinsäure . . . . . 5,8 » » = 9,9 » »

Da 10 ccm Salzsäure vorhanden waren, eine sehr gute Uebereinstimmung.

Bei der Fällung mit Jodquecksilberjodkalium erwies sich die einfache Titrirung des Chlors als unmöglich; es kann daher

nichts über die bei dieser Reaction erfolgende Umsetzung gesagt werden.

Ein anderes Präparat von Heteroalbumose, das nach Pick aus Witte-Pepton dargestellt war, ergab ebenfalls in 2 proc. Lösung in $^1/_{10}$ n. HCl folgende Zahlen:

Gesammtacidität . .	93					
Freie HCl	61	daher gebunden	32 ccm	= 58 mg	pro	1 g
Fällung mit PW Ca .	38	» »	55 »	= 100 »	»	1 »
do. nach Zusatz von 2 ccm HCl . . .	55	» »	58 »	= 106 »	»	1 »
do. nach Zusatz von 2 ccm NaOH . .	21	» »	52 »	= 95 »	»	1 »
Fällung mit Jodquecksilberjodkalium . .	43	» »	50 »	= 91 »	»	1 »

Also sehr ähnlich dem anderen Präparat. Ferner kam ein Präparat von Protocaseose zur Untersuchung, das aus Hammersten'schem Caseïn durch Pepsinverdauung gewonnen und durch mehrmaliges Fällen mit der gleichen Menge gesättigter Ammonsulfatlösung isolirt wurde; es musste nach Alexander[1]) recht rein sein, die Ausbeute war aber sehr schlecht. Die Protocaseose wurde in 1 proc. Lösung in $^1/_{10}$ n. HCl untersucht:

Gesammtacidität	94,					
Freie HCl . .	77,	also gebunden	17 ccm,	entspr. 62 mg	pro	1 g,
Fällen mit PW Ca	65,	» »	29 »	» 106 »	»	1 »
do., Zusatz von 6 ccm NaOH	15,	» »	19 »	» 69 »	»	1 »
do., Zusatz von 8 ccm NaOH	4,	» »	10 »	» 36,5 »	»	1 »
Fällen mit J_2 Hg JK	74,	» »	20 »	» 73 »	»	1 »
Pikrinsäure . .	80,	» »	14 »	» 51 »	»	1 »

Alle Filtrate gaben schwache Biuretreaction, die Fällung war also keine vollständige, wie dies nach Pick bei der Protalbumose zu erwarten stand.

---

1) F. Alexander, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1898, Bd. 25 S. 411.

Ferner wurde ein Präparat von Amphopepton untersucht, der Rest eines Präparates, das Herr Professor Siegfried die grosse Güte gehabt hatte, Herrn Geheimrath Kühne zu übersenden. Es kam in 1,6proc. Lösung zur Untersuchung:

Gesammtacidität	102,
Freie HCl	40,
Nach der Fällung mit phosphorwolframsaurem Ca	72.

Das Filtrat zeigte starke Biuretreaction, die Fällung war also nur partiell, bei etwas stärkerer Verdünnung blieb sie ganz aus. 1 g würde danach 141 mg HCl binden.

Ferner wurde Witte's Pepton, also das Gemenge der durch Pepsinsalzsäure entstandenen Fibrinalbumosen, untersucht, und zwar, um den Einfluss der Verdünnung festzustellen, einmal in 1proc., das zweite Mal in 2proc. Lösung in $^1/_{10}$ n. HCl. — Das Präparat enthielt etwas Pepton, wenig Hetero- und besonders Protalbumose, überwiegend Deuteroalbumosen.

I. 1proc. Lösung.

Gesammtacidität	94			
Freie HCl	79,	also geb.	15 ccm	= 55 mg pro 1 g,
Fällung mit PWCa	49,	» »	45 »	= 164 » » 1 »
» mit Zusatz von 2 ccm NaOH	29,	» »	45 »	
» » » » 4 » »	18,	» »	36 »	
» » » » 6 » »	7,	» »	27 »	
» » » » 8 » »	1,	» »	13 »	

II. 2proc. Lösung.

Gesammtacidität	91			
Freie HCl	50,	also geb.	41 ccm	= 75 mg pro 1 g,
Fällung mit PWCa	38,	» »	53 »	= 97 » » 1 »
» mit Zusatz von 2 ccm NaOH	26,	» »	45 »	
» » » » 3 » »	17,	» »	44 »	
» » » » 4 » »	15,	» »	36 »	
» » » » 5 » »	10,	» »	31 »	

III. 4proc. Lösung.

Gesammtacidität	89			
Freie HCl	17,	also geb.	72 ccm	= 66 mg pro 1 g,
Fällung mit PWCa	28,	» »	61 »	
» » Zusatz von 2 ccm HCl	34,	» »	75 »	
» » » » 4 » »	44,	» »	85 »	= 78 mg pro 1 g.

Durch die Verdünnung wird die Dissociation, in Uebereinstimmung mit den Resultaten von Sjöqvist und Cohnheim, vermehrt; dafür ist der Salzsäureüberschuss dann unter Umständen grösser, der die Dissociation ja zurückdrängt, so dass die Resultate keine klaren sind. Wie zu erwarten, ist der Unterschied zwischen der 1 und 2proc. Lösung grösser, als der zwischen der 2- und 4procentigen. Der Einfluss der Temperatur wurde nicht untersucht.

Die bisher angeführten Beobachtungen zeigen, dass die Fällung mit den neutralen Alkaloïdreagentien eine sehr bequeme Methode zur Bestimmung des basischen Aequivalents der Eiweisskörper ist. Vor Allem aber bilden sie einen Beweis dafür, dass die Eiweisskörper ebensogut chemisch zugängliche Verbindungen bilden, wie andere Säuren und Basen auch.

Was nun die Anwendbarkeit der Alkaloïdreagentien für die Bestimmung der »gebundenen Salzsäure« im Magen anlangt, so geht diese aus den Zahlen für die reine Heteroalbumose nicht ohne Weiteres hervor, wohl aber aus denen für das Witte-Pepton. Denn dabei stellt sich eine, zumal bei mittlerem Salzsäureüberschuss sehr deutliche Uebereinstimmung zwischen den durch die Günzburg'sche Reaction und den durch die Phosphorwolframsäurefällung ermittelten Salzsäurewerthen heraus. Aus der ersteren folgt, dass bei einer 2proc. Lösung von Witte's Pepton, 41 ccm von der vorhandenen Salzsäure gebunden sind, die Fällung liefert Werthe von 45, 44 und 36, also keine grossen Differenzen.

Bei der Heteroalbumose war dies nicht in dem Maasse der Fall; wenn die hydrolytische Dissociation nicht zu stark wurde, gab die Phosphorwolframsäure stets höhere Werthe an; aber in dem Witte-Pepton befinden sich Peptone, vielleicht auch Albumosen, die nicht vollständig gefällt werden; das zeigt die nach der Fällung im Filtrat stets noch nachweisbare Biuretreaction. Dadurch, dass so der sonst eintretende Aciditätsverlust vermindert wird, kommt das stärkere Bindungsvermögen der primären Albumosen nicht so sehr zur Geltung, und so kommt es, dass zumal bei etwas höherer Concentration der Albumosen

die Uebereinstimmung eine sehr grosse ist. Wenn man die Albumosen in Salzsäure löst, einmal die freie Salzsäure nach Günzburg bestimmt und dann die gebundene berechnet, als Differenz zwischen der Gesammtacidität und der Acidität des Filtrates von der Phosphorwolframsäurefällung, so ist die Summe gleich der Gesammtacidität. Wir haben mit phosphorwolframsaurem Kalk oder mit anderen Alkaloïdreagentien, besonders mit Jodquecksilberjodkalium, eine grosse Anzahl von derartigen Bestimmungen, bei wechselnden Concentrationen aller Factoren gemacht und stets eine genügende Uebereinstimmung gefunden. Es mögen zwei Beispiele folgen.

Gesammtacidität	60
freie Salzsäure	24
Nach der Fällung mit phosphorwolframsaurem Ca.	26.

Daraus berechnet sich	60
	− 26
gebundene Salzsäure	34
freie Salzsäure	24
Summe der Salzsäure	58
Gesammtacidität	60

oder

Gesammtacidität	104
freie HCl	50
Nach der Fällung mit J_2HgJK	49.

Daraus berechnet sich	104
	− 49
gebundene HCl	55
freie HCl	50
Summe der HCl	105
Gesammtacidität	104

Somit war die Möglichkeit einer Bestimmung der gebundenen Salzsäure auf diesem Wege gegeben und es musste nun zunächst ermittelt werden, ob die Methode auch bei Gegenwart anderer, organischer Säuren und ob sie bei Mangel an freier Salzsäure ebenfalls richtige Werthe lieferte. Dies war in der That der Fall, wie die folgenden Beispiele zeigen sollen. Die Lösungen

wurden so bereitet, dass sie in 100 ccm die angegebenen Mengen enthalten.

2 g Witte-Pepton. 6 ccm norm. HCl.

Gesammtacidität	51
freie HCl	14
Nach dem Fällen mit PWCa	21.

Daraus berechnet sich	51
	—21
HCl gebunden	30
HCl frei	14
Summe der HCl	44
Gesammtacidität	51.

2 g Witte-Pepton.

6 ccm norm. HCl. 6 ccm verdünnte Milchsäure.

Gesammtacidität	105
freie HCl	15
Nach der Fällung	68.

Daraus berechn. sich	105
	— 68
gebundene HCl	37
freie HCl	15
Summe der HCl	52.

Aus dem vorigen Versuch, der bis auf den Zusatz von Milchsäure dieselbe Zusammensetzung hatte, ergab sich eine nur auf Salzsäure beruhende Gesammtacidität von 51, die mit der hier für Salzsäure gefundenen gut übereinstimmt. Der geringere Werth im vorigen Versuch beruht auf der Dissociation, die offenbar durch die Milchsäure beeinflusst und hintangehalten wird.

Witte-Pepton.

HCl norm. 4 ccm. Milchsäure 3 ccm.

Gesammtacidität	84
freie HCl	± 0
Fällung mit J_2HgJK	39
Nach Zusatz von 1 ccm HCl	50.

Daraus berechnet sich	84	oder	94 (84 + 10)
	— 39		— 50
gebundene HCl	45		44
freie HCl	0		0
Summe	45		44.
Zugesetzt	40.		

Wenn keine freie Salzsäure zugegen ist, so muss man, da die Fällung mit den Alkaloïdreagentien nur bei Anwesenheit einer hinreichenden Salzsäuremenge möglich ist, das »Salzsäuredeficit« in der bekannten Weise ermitteln und dann eine gemessene Menge $^{1}/_{10}$ n. HCl hinzusetzen, etwas mehr als das Deficit beträgt, damit freie Salzsäure vorhanden ist. Bei der Berechnung ist dann die dem Deficit entsprechende Menge abzuziehen.

Folgende Versuche mögen als Beispiel dienen:

2 g Witte-Pepton. 4 ccm normale HCl.

Gesammtacidität	37
freie HCl	— 9.

Es werden 3 ccm $^{1}/_{10}$ norm. HCl zu 10 ccm Lösung hinzugesetzt und mit phosphorwolframsaurem Ca gefällt.

Acidität im Filtrat	27.
Daraus berechnet sich	67 (37 + 30)
	— 27
gebundene HCl	40
Davon ab Deficit	— 9
Salzsäure	31
Verlangt	37.

2 g Witte-Pepton. 3 ccm norm. HCl.

	Gesammtacidität	24
	freie HCl	— 17
wie oben;	Acidität im Filtrat	22.
	Daraus berechnet sich	54 (24 + 30)
		— 22
	gebundene Salzsäure	32
	Davon ab Deficit	— 17
	Salzsäure	15.

Verlangt werden 24. Bei Zusatz von mehr Salzsäure würde dies leicht erreicht werden.

2 g Witte-Pepton. 3 ccm norm. HCl. 4 ccm Milchsäurelösung.

Gesammtacidität 77
freie HCl . . . — 17 (wie im vorigen Versuch).

Nach Zusatz von 3 ccm $^1/_{10}$ norm. HCl, Fällung mit phosphorwolframsaurem Ca.

Acidität im Filtrat	69.
Daraus berechnet sich	107 (77 + 30)
	— 69
gebundene HCl	38
Davon ab Deficit	— 17
Salzsäure	21
Verlangt	24.

Die Uebereinstimmung ist hier wegen der eingeschränkten Dissociation eine noch bessere.

Es ist also hiernach wohl kein Zweifel, dass mittelst der Fällung mit phosphorwolframsaurem Kalk auch bei einem Salzsäuredeficit und bei Gegenwart von Milchsäure die Bestimmung der gebundenen Salzsäure möglich ist. Den Resultaten wohnt allerdings eine gewisse Unsicherheit insofern bei, als durch Hinzufügung eines grösseren Salzsäurequantums vor der Fällung mit Phosphorwolframsäure der Werth bis zu einem bestimmten Punkte willkürlich vermehrt werden kann. Wenn man indessen ein für allemal einen stärkeren Ueberschuss von etwa 4—5 ccm $^1/_{10}$ n. HCl (entsprechend 40—50 Acidität) über das gefundene Salzsäuredeficit hinaus wählt, so sind die möglichen Differenzen sehr gering, für die praktische Bestimmung im Mageninhalt spielen sie jedenfalls keine Rolle.

Es muss nun weiterhin bewiesen werden, dass diese an künstlichen Gemischen gefundenen Zahlen auch für den Mageninhalt, wie er in der üblichen Weise durch Aushebern gewonnen wird, ihre Gültigkeit haben.

Wir haben daher eine grössere Reihe von Bestimmungen an Magensäften von dem Material der medicinischen Klinik

ausgeführt. Da es uns zunächst nur auf die Feststellung der Methodik ankam, haben wir auf die klinische Auswahl keine Rücksicht genommen, die Magensäfte nicht immer frisch untersucht, auch gelegentlich mehrere Magensäfte gemischt. Als Controle haben wir daneben die gesammte Salzsäure nach Sjöqvist, in der Modification von Salkowski-Fawitzky bestimmt. Gegen diese Modification hat Sjöqvist eingewendet, dass sie bei Gegenwart von Kalksalzen zu hohe Werthe liefere; indessen spielt dies bei den gewöhnlichen Probemahlzeiten doch wohl eine sehr geringe Rolle.

Anfangs bedienten wir uns dabei des Jodquecksilberjodkaliums, das bei den Albumosen gute Resultate gegeben hatte; auffallender Weise erzeugte es indessen in dem Magensaft nicht wie sonst einen dicken Niederschlag, sondern mehr eine feine Trübung, die sich durchaus nicht filtriren liess; erst wenn man dem Magensaft 30—50 ccm einer concentrirten, neutralen Chlorcalciumlösung zusetzte, erhielt man ein klares Filtrat. Anscheinend unterstützt die aussalzende Eigenschaft des Chlorcalciums die Fällung; wenigstens wirkten Zink- und Ammonsulfat ähnlich. Aber im weiteren Verlaufe stellte sich heraus, dass die Combination Kaliumquecksilberjodid und Chlorcalcium zwar in einigen Fällen richtige Werthe gab für die gebundene HCl, aber sehr häufig auch zu niedrige. Wir bedienten uns daher endlich ausschliesslich des phosphorwolframsauren Kalkes, der, wenn man zwischen dem Zusatz und dem Filtriren einige Minuten wartet, stets ein klares Filtrat gibt und auch in allen Fällen Werthe lieferte, die mit denen der Sjöqvist'schen Methode nahe übereinstimmten.

Es folgen zunächst einige Beispiele mit Salzsäureüberschuss.

1. Hyperacidität.

1 Std. nach Probefrühstück ausgespült.

Gesammtacidität	95
Freie HCl	57
Nach der Fällung	62

2.

Ebenso.

Gesammtacidität	95
Freie HCl	70
Nach der Fällung	70

Daraus	95	Daraus	95
	— 62		— 70
gebundene HCl . .	33	gebundene HCl . .	25
freie HCl	57	freie HCl	70
Summe	90	Summe	95
Gesammtacidität .	95.	Gesammtacidität .	95.

In beiden Fällen wurde von der Sjöqvistbestimmung abgesehen, da sie diesen Zahlen gegenüber überflüssig erschien.

3.		4.	
Gesammtacidität .	88	Gesammtacidität .	53
Freie HCl	26	Freie HCl	23
Nach der Fällung .	57	Nach der Fällung .	33
Daraus	88	Daraus	53
	— 57		— 33
gebundene HCl . .	31	gebundene HCl . .	20
freie HCl	26	freie HCl	23
Summe	57	Summe	43
Sjöqvist gab nur	43.	Sjöqvist	43.

5. Gesammtacidität .	79		
Freie HCl	5	Freie HCl nach Zusatz von	
Nach Fällung . .	64	2 ccm HCl . .	80
Daraus . . .	79	Daraus	99 (79+20)
	— 64		— 80
HCl gebunden . .	15		19
» frei	5		5
Summe	20.		24.

Sjöqvist = 22.

Sodann ein Fall, bei dem nur gerade noch eine geringe Menge freie Salzsäure nachweisbar war:

6. G. A.	68
Freie HCl	1
Fällung nach Zusatz von 1 ccm HCl .	42

Daraus	78 (68 + 10)
	— 42
HCl gebunden . .	36
» frei	1
Summe	37.

Sjöqvist gab 40.

Sodann mehrere Fälle mit kleinem Salzsäuredeficit:

7. Der $2^1/_2$ Stunden nach einem Probemittagessen ausgeheberte Magensaft zeigte frisch eine Gesammtacidität von 61, und enthielt freie Salzsäure. Bei der später vorgenommenen Untersuchung ergab sich:

Gesammtacidität	75.
Freie HCl	— 4.
Fällung nach Zusatz von 2,1 ccm HCl	65.

Daraus	96 (75 + 21)
	— 65
HCl gebunden . .	31
davon ab	— 4
HCl	27.

Sjöqvist 30.

8. Gesammtacidität	48
Freie HCl	— 4
Fällung nach Zusatz v. 2 ccm HCl giebt	49

Daraus	68 (48 + 20)
	— 49
HCl gebunden . .	19
Davon ab	— 4
HCl	15.

Sjöqvist 18.

9.

Gesammtacidität . .	62		
Freie HCl	— 2,5		
Zusatz v. 2 ccm HCl	53	Zusatz von 0,3 HCl	35
Daraus	82 (62 + 20)	Daraus	65(62+3)
	— 53		— 35
HCl gebunden . .	29	HCl gebunden . .	30
davon ab	— 2,5	davon ab	— 2,5
HCl	26,5.	HCl	27,5.

Sjöqvist 25.

Endlich zwei Magensäfte ohne Salzsäure:

10. Carcinom.

Gesammtacidität .	63
Salzsäuredeficit . .	— 51

Fällung nach Zusatz von	7,0 HCl	100, also gebunden	33
» » » »	9,0	» 118 » »	35
» » » »	11,0	» 123 » »	50
» » » »	13,0	» 136 » »	57.

Da das Deficit an sich bereits 51 beträgt, so ergibt sich, dass die gebundene Salzsäure nur dem Deficit entspricht, d. h. dass überhaupt keine Salzsäure im Mageninhalt enthalten ist. Bei der Sjöqvistbestimmung ergab sich denn auch das völlige Fehlen von Salzsäure; es war gar kein Baryum in Lösung gegangen. Gleichzeitig zeigen die Zahlen wieder sehr schön die starke hydrolytische Dissociation, auch im nativen Magensaft.

11. Carcinoma ventriculi. Grosser fühlbarer Tumor. Geringe Stauung.

Gesammtacidität	27
Salzsäuredeficit	—78
Fällung nach Zusatz von 10 HCl . .	102

Daraus	127 (100 + 27)
	— 102
gebundene HCl . .	25.

Dies ist weniger als das Deficit; die Salzsäure fehlt also ganz; die Sjöqvistbestimmung ergibt dasselbe Resultat.

Wir glauben, mit diesen Beispielen gezeigt zu haben, dass es in der That möglich ist, im ausgeheberten menschlichen Mageninhalt mittels der Fällung mit phosphorwolframsaurem Kalk die gebundene Salzsäure zu bestimmen. Gegen die Bequemlichkeit und Einfachheit der Ausführung dürfte nichts einzuwenden sein; die Lösung des phosphorwolframsauren Kalkes ist leicht darzustellen und haltbar. Die Genauigkeit ist für klinische Zwecke jedenfalls ausreichend, da die Differenzen, die durch eine geringere oder grössere hydrolytische Dissociation entstehen, im höchsten Falle eine Acidität von 5—10 erreichen können. Die Methode ist bei reichlichem Salzsäureüberschuss so gut wie bei einem Deficit anwendbar und liefert auch bei Anwesenheit anderer Säuren richtige Werthe. Auf die Frage, welche Bedeutung die Bestimmung der gebundenen Salzsäure im Magen in klinischer Beziehung hat, soll hier natürlich nicht eingegangen, sondern nur auf die erschöpfenden Ausführungen in Sjöqvist's[1]) letzter Veröffentlichung hierüber hingewiesen werden.

1) J. Sjöqvist, Einige Bemerkungen über Salzsäurebestimmungen im Mageninhalt. Zeitschr. f klin. Med. 1896, Bd. 32 S. 451.

Ueber das Hefe-Endotrypsin.

Von

Dr. **Martin Hahn**, und Dr. **Ludwig Geret**,
Privatdocent. Assistent am hygienischen Institut.

(Aus dem hygienischen Institut der Universität München.)

Die Nutzbarmachung von Eiweisskörpern als organische Nahrung, speciell als Stickstoffquelle, hat für chlorophyllfreie Pflanzen und die noch auf Reservestoffe angewiesenen Keimlinge der chlorophyllhaltigen Pflanzen besondere Bedeutung; sie ist auch bei vielen grünen niederen und höheren Individuen des Pflanzenreiches bekannt. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, in wie mannigfacher Weise die verschiedenen pflanzlichen Organismen diesen Theil der Assimilation vollziehen. Viele heterotrophe und auch wenige autotrophe Pflanzen verdauen Eiweissnahrung, indem sie bestimmte und unter sich wieder verschiedene Enzyme secerniren und dadurch unlösliche Eiweisskörper extracellulär löslich machen oder lösliche colloidale in diffusible, zur Aufnahme durch die Pflanzen geeignete Stoffe umwandeln. Bei anderen hingegen sind nur bestimmte, oft in einer begrenzten Wachsthumsperiode auftretende Körper isolirt, deren Vorhandensein den Schluss auf die (intracelluläre) Wirkung eines verdauenden Enzymes zulässt, in vielen genauer untersuchten Fällen auch unbedingt erfordert. Forscher wie Green, E. Schulze, Fermi, Neumeister u. A. haben in letzter Zeit dieses Gebiet eifrig bearbeitet und immer mehr eine weite Verbreitung eiweisslösender Enzyme in der Pflanzenzelle constatirt.

Eine willkommene Gelegenheit, diese Vorgänge an der Hefe in übersichtlicher und einwandfreier Weise zu studiren, bot sich, als das von H. u. E. Buchner und deren Mitarbeitern ausgebildete Verfahren die Gewinnung eines klaren, an Inhaltstoffen der Hefezellen sehr reichen Presssaftes möglich machte, in welchem M. Hahn alsbald die Anwesenheit eines proteolytischen Enzymes constatiren konnte. Der ausserordentlich hohe Gehalt der Hefe an Proteïnstoffen im Vergleich zu dem der meisten höheren Pflanzen (er beträgt mehr als die Hälfte des Hefetrockengewichtes) machte sie zu einem besonders geeigneten Objecte.

Historisches.

In der früheren Litteratur sind zahlreiche Beobachtungen, meist nur gelegentliche, verzeichnet, dass ältere Hefezellen von selbst fast den ganzen Inhalt verlieren. Sie weisen die Hefe in diejenige oben gekennzeichnete Categorie, bei der nur das Vorhandensein typischer Verdauungsproducte constatirt und aus diesem Nachweis auf die intracelluläre Wirkung eines proteolytischen Enzymes geschlossen wurde.

Thenard[1]) schon bemerkte, dass Hefe während des Gährungsactes nach und nach stickstoffärmer wird, indem sie sich in lösliche Producte umwandelt.

Pasteur[2]) gibt genauer an, dass Hefe beim Vergähren von reiner Zuckerlösung an Gewicht abnimmt, wenn das Gewicht der zugesetzten Hefe mehr als 15 % des Zuckers beträgt, also Nahrungsmangel eintritt. In solcher Hefe sank der Stickstoffgehalt von 9,7 % auf 5,5 %.

Ducleaux[3]) machte die gleiche Beobachtung, nur mit wesentlich höheren Zahlen für das Verhältniss von Hefe zum Zucker; er benützte aber eine Hefe mit geringerem Gehalt an Trockensubstanz.

1) Annales de chimie T. 46 p. 294.
2) Ann. de chimie et phys. T. 58 p. 401.
3) Theses prés. à la fac. de Sciences de Paris 1865, p. 44.

Mayer[1]) führt diese Beobachtungen an mit dem Bemerken, dass nach Addition der Extractmenge aus der vergohrenen Flüssigkeit (abzüglich Glycerin und Bernsteinsäure) zum Gewicht der nach der Gährung erhaltenen trockenen Hefe doch immer ein Plus zu constatiren ist gegen die Menge trockener Hefe vor der Gährung und zwar annähernd proportional der vergohrenen Zuckermenge, dem einzigen gebotenen und wohl namentlich zur Bildung von Cellulose verwendeten Nahrungsmittel, während die Extractmenge fast proportional war der angewendeten Hefemenge, d. h. der Menge der Zellen, welche wegen Mangel an Stickstoff und anderen Hefebestandtheilen hungern und deren Nahrungsbedürfniss mit steigendem Hefezusatz vermehrt werden musste.

Béchamp und nach ihm Schützenberger haben eine Reihe von Stoffen im Auswaschwasser erweichter Hefe gefunden, die als typische Producte der Hydratation von Eiweisskörpern gelten.

Béchamp[2]) gaben diese Befunde sogar Anlass zu seiner physiologischen Gährungstheorie: »An der Hefe, gleichwie an jedem lebenden Organismus, beobachten wir eine doppelte Reihe von Erscheinungen. Zuerst die Erscheinungen der Ernährung und Assimilation, bedingt durch die Anwesenheit ihrer Nährstoffe (Zucker, stickstoffhaltige Substanzen, mineralische Salze); diese verschiedenen Substanzen nämlich treten endosmotisch in die Zellen über, werden hier umgewandelt und zur Neubildung von Geweben für die neu entsprossenden Zellen verwendet. Parallel diesen Nutritionsvorgängen verlaufen aber umgekehrt die Desassimilationsvorgänge, wodurch die Gewebe in excrementielle Stoffe umgewandelt werden, die dem Leben der Zelle nicht mehr zuträglich sind und ausgestossen werden. Alkohol und Kohlensäure rechnete er ebenfalls dazu.

Nach Schützenberger[3]) lassen sich aus Hefe, die einen feuchten Brei bildet und bei 25—30° mit kreosothaltigem Wasser

1) A. Mayer, Gährungschemie 1895, S. 118.

2) P. Schützenberger, Gährungschemie 1876, S. 116.

3) P. Schützenberger, a. a. O. S. 108.

aufbewahrt wurde, mit warmem Wasser weit mehr lösliche und diffusible Substanzen extrahiren als aus frischer, ebenso behandelter Hefe. Er bezeichnete solche Hefe als der Inanition (Entkräftung, Erschöpfung aus Mangel an Nahrung) überlassene. Je 100 g Hefe, bei 100° getrocknet, gaben Rückstand:

frische, direct	30 g
frische, ausgewaschen	23 »
nach zweitägiger freiwilliger Erweichung, gewaschen	14 »

Ein zweiter Versuch ergab aus je 100 g Hefe:

frisch, direct	bei 30% Trockensubstanz	2,78 g	Stickstoff
frisch, ausgewaschen	» 20% »	2,03 »	»
nach 15stündigem Stehen bei 37° ausgewaschen	» 12,5% »	0,94 »	»

Also während der Digestion ein Verlust von 7,5% Trockensubstanz und 1,09% Stickstoff, das sind 53,7% des vorher vorhandenen Stickstoffes. Aus der Differenz des Stickstoffgehaltes vor und nach der Erweichung berechnete er, dass »die festen Körper, welche im Extracte der mit kaltem Wasser ausgewaschenen und der Erweichung überlassenen Hefe vorkommen, zum grössten Theile, wenn nicht vollständig, Derivate der Proteïnsubstanzen sein müssen«. Im wässerigen Auszug frischer Hefe fand er die nämlichen Bestandtheile und kam dadurch zu dem Schlusse, dass »diese Erscheinungen der Effect einer continuirlich wirkenden Ursache seien, welcher durch die Versuchsbedingungen nur gesteigert werde«.

Nägeli[1]) fand bei seinen Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Hefe, als er dieselbe mit genügend Wasser unter Zusatz von 1% Phosphorsäure während eines Jahres aufbewahrte, Abnahme der Trockensubstanz um 37,4%. Bei dieser »Involution der Zellen« würde nach ihm die ganze oder fast die ganze Menge der Albuminate (?) als Peptone ausgeschieden. Die gefundenen Mengen von Leucin, Xanthin etc. erklärte er[2]) als

1) Naegeli u. O. Loew, Journ. f. prakt. Chemie 1878, S. 404.
2) a. a. O. S. 411.

durch die Einwirkung des Sauerstoffes entstanden, als Producte der Respiration.

E. Salkowski[1]) digerirte Hefe mit Chloroformwasser zwei bis drei Tage bei 37° und fand u. a. nach dieser Zeit den Leucin- und Tyrosingehalt beträchtlich vermehrt. Er führte die Bildung dieser Stoffe auf einen fermentativen Process zurück, da sie nicht stattfindet in genau ebenso angestellten Controlversuchen, bei denen die Hefe vorher sterilisirt war.

Boullanger[2]), Beyerinck[3]), Artari[4]), Wehmer[5]) und besonders Will[6]) haben in neuester Zeit die proteolytischen Erscheinungen bei der Hefe eingehender studirt und auch die physiologischen und biologischen Bedingungen der Enzymbildung in Erwägung gezogen. Auf diese Arbeiten soll später näher eingegangen werden.

Endlich hat M. Hahn[7]) auch im Presssafte der Bierhefe durch Ueberschichten desselben auf Carbolgelatine das Vorhandensein des proteolytischen Enzymes nachgewiesen und diese Beobachtung gab Veranlassung zu den folgenden Versuchen.

Gewinnung und Eigenschaften des Hefepresssaftes.

Zunächst sei die Herstellung des Hefepresssaftes kurz beschrieben: 1 kg Münchener untergähriger Bierhefe, gewaschen und abgepresst, jedoch noch ohne Stärkezusatz aus der Presshefefabrik bezogen, wurde mit 1 kg Quarzsand und 200 g Kieselguhr mittels einer beschwerten Reibvorrichtung oder mittels Maschine so lange verrieben, bis das Gemenge eine plastische weiche Masse darstellte, aus welcher sich sodann unter der hydraulischen Presse, bei langsamer Steigerung des Druckes bis auf ca. 300 Atmosphären ein klarer, opalescirender, gelber, hefeartig riechender, eigenthümlich aromatisch schmeckender Saft

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 13 S. 506.
2) Ann. Pasteur 1897, S. 722.
3) Centralbl. f. Bact. u. Parasitenkunde 1897, II. Abth. S. 521.
4) Wochenschr. f. Brauerei 1897, S. 602.
5) Ref. v. Will. Centralbl. f. Bact. 1896, II. Abth. S. 92.
6) Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen 1898, No. 11—15.
7) E. Buchner, Ber. d. d. chem. Ges. 1897, S. 1111.

gewinnen liess; die Menge desselben betrug 450—500 ccm. Bei geringerer Ausbeute wurde der Presskuchen nochmals mit 50 ccm destillirtem Wasser angerieben und dann mit dem zweiten noch eiweissreichen Presssafte sicher 500 ccm Gesammtausbeute erhalten.

Die erhaltene Flüssigkeit reagirte, auch frisch, immer sauer, entgegen einer Bemerkung A. Wroblewski's[1]), der in frischem Safte eine schwach alkalische Reaction constatirte. Der klare Presssaft enthält nur noch wenige Hefezellen, welche sich nach wiederholter Filtration durch mit Kieselguhr gedichtete Papierfilter fast ganz beseitigen lassen. Er ist überaus eiweissreich, so dass er beim Erwärmen auf 40° schon eine Gerinnung zeigt und bei Siedetemperatur zu einer förmlichen Gallerte erstarrt, welche oft ein Umstürzen des Reagensglases ermöglicht, ohne dass etwas von der Flüssigkeit ausfliessen kann.

Von den Eiweissstoffen der Hefezellen ist durch dieses Verfahren der vierte Theil in Lösung gebracht, wie die folgende Tabelle I beweist, und die Trockensubstanz des Presssaftes besteht bei Berechnung des Stickstoffes auf Eiweiss fast ganz aus dieser Substanz und deren Derivaten[2]), so dass man annehmen kann, dass von der Trockensubstanz der Hefe ausser der des Zellsaftes fast nur Eiweiss und Eiweissderivate in Lösung gebracht wurden.

Tabelle I.

	Pro 100 g feuchte Hefe	Pro 100 ccm Presssaft	Im Auszug enthalten in % der Hefebestandtheile
A. Trockenrückstand . .	25,9	9,82	17
Stickstoff	2,225	0,982	22
B. Trockenrückstand . .	25,6	10,91	21,3
Stickstoff	2,28	1,167	25,6
Phosphor	0,38	0,228	29,9
Schwefel	0,14	0,065	23,2

1) Anzeiger d. Acad. d. Wiss. zu Krakau. Nov. 1898.

2) Siehe auch Tabellen II und III.

Betreffs des Stickstoffs konnte das gleiche Verhältniss auch bei der Bereitung von Tuberkuloplasmin nach dieser Pressmethode erreicht werden. Es waren im Presssaft enthalten 16, 23 und 26 % des Stickstoffes der verwendeten Tuberkelbacillen.

Im frischen Hefepresssaft verhält sich nach der Coagulation die Menge des Filtratstickstoffes zu der des Stickstoffes im coagulirten Eiweiss ziemlich übereinstimmend wie 6:10.

Die Invertin — und namentlich die Gährwirkung des von lebenden Hefezellen befreiten Hefeplasmins, welche E. Buchner und R. Rapp unterdessen[1]) sicher festgestellt haben, soll hier nur erwähnt werden; ebenso das Vorhandensein einer Oxydase und einer reducirenden Substanz.

Schichtet man einige Cubikcentimeter des Presssaftes unter Zusatz weniger Tropfen Chloroform auf Carbol- oder Thymolgelatine in einem Reagensrohr, so beginnt nach sechs bis zehn Stunden bei Zimmertemperatur deren Verflüssigung, die dann so rasch fortschreitet, dass nach zwei bis drei Tagen die ganze hohe Gelatineschicht (ca. 20 ccm) verflüssigt ist. Absolute Sterilität der Flüssigkeit und Gelatine garantirt der Zusatz der Antiseptica, sie wurde ausserdem wiederholt constatirt. Unter den gleichen Cautelen und unter Beschleunigung der Enzymwirkung durch höhere Temperatur, indem die Proben im Brutschrank aufgestellt wurden, konnte auch Carminfibrin in 24 Stunden gelöst werden und ebenso war Eieralbumin, wenn auch etwas weniger leicht, der Proteolyse durch Hefepresssaft zugänglich.

Selbstverdauung.

Wird Hefepresssaft unter genügendem Chloroform- oder Toluolzusatz entweder im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur aufbewahrt, so ist bei ersterem nach ca. drei Wochen, bei letzterem schon nach 10—14 Tagen beim Kochen keine Coagulation mehr hervorzurufen, während der Saft gelb und fast klar bleibt und fast unverändert scheint. Anders während der Digestion im Thermostaten bei 37°; hier tritt in der Regel schon nach zwei Stunden ein starkes Gerinnsel auf, fast analog dem durch Lab-

1) Ber. d. d. chem. Ges. 1897—98.

wirkung in der Milch zu erhaltenden, das sich bald zu Boden setzt. Es löst sich zum grösseren Theil in 10proc. Chlornatrium- und 10proc. Sodalösung. Man darf diesen Theil des Eiweisses wohl zu den Globulinen resp. Nucleïnen rechnen. Der anfangs rein weisse Niederschlag vermindert sich im Laufe der folgenden vier bis fünf Tage bis auf einen geringen grauen Rest, während die darüberstehende klare Flüssigkeit dunkler wird und nach acht Tagen rothbraun erscheint.

Im Sediment lassen sich bei mikroskopischer Beobachtung nach sechs bis acht Tagen Krystallbüschel von der charakteristischen Form des Tyrosins unterscheiden, später durch Filtration in grösserer Menge isoliren und durch die Hofmann-sche und Piria'sche Reaction identificiren. In sehr vielen Fällen waren auch mit blossem Auge reichliche, bis linsengrosse weisse Kugeln im Sediment zu bemerken oder an den Wänden des Glases halbkugelig auskrystallisirt; sie gaben ebenfalls Tyrosinreaction und schlossen auch Xanthinkörper ein.

Dampft man solchen, bei niederer oder höherer Temperatur verdauten Presssaft ein, so resultirt ein dichter Krystallbrei, aus dem leicht grosse Mengen von Leucin isolirt werden können. Es tritt in der charakteristischen Kugelform auf, lässt sich in Leucinkupfer überführen und in den bekannten, flockig wolligen Massen sublimiren; einfache, billige Darstellung.

Zunächst seien einige Versuchsreihen angeführt, welche das Verschwinden des coagulirbaren Eiweisses und die Zunahme des Stickstoffes im Filtrate für den bei 37° digerirten Presssaft darthun. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass von einer grösseren Menge des Hefepresssaftes, der dauernd bei 37° gehalten wurde, in verschiedenen Zwischenräumen nach gutem Durchschütteln Proben entnommen wurden. Hier, wie bei allen folgenden Versuchen, wurden selbstverständlich als Antiseptica Chloroform oder Toluol zugesetzt und bei diesen und vielen anderen Versuchsreihen die Sterilität der Flüssigkeit wiederholt durch aërobe und anaërobe Cultur controlirt.

In einer Probe wurde der Trockenrückstand nach Trocknung bei 100° und der Aschengehalt bestimmt.

Eine andere Portion von je 10 ccm wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt und dann durch Aufkochen unter Zusatz von 5 ccm gesättigter Kochsalzlösung und einigen Tropfen 1proc. Essigsäure das Eiweiss coagulirt, abfiltrirt, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen, bei 100° getrocknet und gewogen. In zwei Reihen wurde auch noch in dem gewonnenen Coagulat der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Nach sechs bis acht Tagen enthält freilich die Flüssigkeit kaum noch coagulirbares Eiweiss, der Niederschlag besteht vielmehr grösstentheils aus Leucin, Tyrosin und nur, um vergleichbare Resultate zu gewinnen, wurde das gleiche Verfahren weiter angewendet.

In einer dritten Probe wurde, nachdem sie gleichfalls durch Kochen vom coagulirbaren Eiweiss befreit war, der Stickstoffgehalt eines abgemessenen Theiles des Filtrates bestimmt.

Eine vierte Portion diente zur Bestimmung des Gesammtstickstoffs im frischen Presssaft.

Tabelle II.

	In Procenten der Flüssigkeit		
Datum	Coagulat, gewogen	Stickstoff des Filtrats	Bemerkungen
13. VII.	4,15	0,398	frisch
17. »	0,165	1,03	nach 4 Tagen
19. »	0,05	0,98	» 6 »

Tabelle III.

	In Procenten der Flüssigkeit					
Datum	Gesammtrückstand	Gesammtstickstoff	Coagulat, gewogen	Coagulatstickstoff	Filtratstickstoff	Bemerkungen
20. X.	9,3	1,03	4,38	0,64	0,42	frisch
21. »	—	—	1,43	0,19	0,85	nach 1 Tag
26. »	—	—	0,14	0,02	1,03	» 6 Tagen

Tabelle IV.

Datum	In Procenten der Flüssigkeit						Bemerkungen
	Gesammtrückstand	Gesammtasche	Gesammtstickstoff	Coagulat, gewogen	Coagulatstickstoff	Filtratstickstoff	
4. XI	12,12	1,82	1,44	5,99	0,93	0,52	frisch
5. »	—	—	—	1,87	0,25	1,19	nach 1. Tag
6. »	—	—	—	0,5	0,05	1,4	nach 2 Tagen
8. »	—	—	—	0,28	0,025	1,42	nach 4 Tagen, Sediment ungeformt, mikrosk. kein Leucin oder Tyrosin nachweisbar
10. »	—	—	—	0,21	0,02	1,44	9.—10. XI. Saft trübe, steril; 10. XI. Tyrosinbüschel im Sediment
4. XII	—	—	1,44	—	0,16	1,26	nach 30 Tagen.

Bei allen drei Versuchen betrug nach zwei Tagen das Coagulat nur noch den zehnten Theil, der Filtrat-Stickstoff mehr als das Doppelte.

Die gleichen Resultate bezüglich der Abnahme des Coagulates ergaben Presssäfte, welche aus zwei verschiedenen Getreidehefen gewonnen waren und nur schwache Gährwirkung zeigten.

Tabelle V.

	Coagulat in Procenten der Flüssigkeit	
	vor der Digestion	nach 20stündiger Digestion bei 37°
1. Presssaft aus Hefe . . . Lechner	2,72	0,87
2. Presssaft aus Hefe . . . Wieninger	3,4	0,69

Um von der Vertheilung des Stickstoffs auf die verschiedenen Producte der Verdauung eine Vorstellung zu gewinnen, wurde die Fällung mit Phosphorwolframsäure angewandt: Durch die Phosphorwolframsäure werden bekanntlich die stickstoffhaltigen Basen gefällt, die Amidosäuren dagegen nicht; Albumosen und Peptone kommen nicht in Betracht, wie weiter unten gezeigt wird. 50 ccm Presssaft wurden mit Wasser verdünnt, coagulirt und die Mischung zu 250 ccm aufgefüllt. Vom Filtrate wurden

50 ccm zur directen Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwendet, 50 ccm dagegen mit einem Ueberschuss von Phosphorwolframsäure, die mit Schwefelsäure versetzt war, gefällt. Nach 24 Stunden wurde abfiltrirt, der Niederschlag mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen und sodann zur Stickstoffbestimmung, gleichfalls nach Kjeldahl, verbrannt. Der Niederschlag enthielt die stickstoffhaltigen Basen, die Differenz zwischen dem Stickstoffgehalt des Gesammtfiltrates und demjenigen des Niederschlages ist auf die Amidosäuren zu beziehen.

Tabelle VI.

Gesammtstickstoff = 1,308 % des Presssaftes.

Datum	Filtrat-N		PWo-Fällung = Basen-N		Differenz = Säuren-N	
	Procent des Saftes	Proc. des Gesammt-N	Procent des Saftes	Proc. des Filtrat-N	Procent des Saftes	Proc. des Filtrat-N
7. III.	0,434	33,3	0,141	32,4	0,293	67,6
8. »	1,117	85,8	0,447	40,0	0,670	60,0
9. »	1,292	99,2	0,473	36,3	0,819	63,7
10. »	1,304	100	0,451	34,6	0,853	65,4
21. »	1,302	100	0,433	33,2	0,869	66,8
22. IV.	1,300	100	0,341	26,2	0,859	73,8

Bemerkenswerth ist in dieser Tabelle, dass anfänglich die Menge der stickstoffhaltigen Basen ansteigt, später aber wieder sinkt und schliesslich nach zwei Wochen das Verhältniss des Amidosäurenstickstoffs zum Basenstickstoff das gleiche ist, wie zu Beginn des Versuches. Für diese Erscheinung kann das weiter unten zu besprechende Verhalten der Xanthinkörper nicht zur Erklärung herangezogen werden, denn ihre Menge ist zu gering, um den Gesammtwerth des in den Basen enthaltenen Stickstoffs wesentlich zu beeinflussen und der Xanthinwerth bleibt, wie die folgenden Versuche zeigen, auch nach längerer Zeit constant. Zum Theil wird die vorübergehende Vermehrung des Basenstickstoffs bedingt durch mitgefällte Albumosen, die aber nur ganz zu Anfang der Verdauung und in geringen Mengen auftreten. Pepton wird auch intermediär nicht gebildet, wie unten besprochen werden soll.

Das Verhalten der Xanthinkörper (meist Hypoxanthin und in den einzelnen Bestimmungen auch auf diese Verbindung berechnet) ist in frischem und verdautem Presssaft sehr bemerkenswerth. Schon Salkowski[1]) hatte die Beobachtung gemacht, dass sich die Xanthinkörper in den Filtraten solcher Hefe, die vor der Digestion sterilisirt war und nachher mit Chloroformwasser längere Zeit digerirt wurde, nicht direct mit ammoniakalischer Silberlösung fällen liessen, während diejenigen Hefeproben, die zuerst mit Chloroformwasser längere Zeit digerirt und dann erst gekocht wurden, die Xanthinkörper manifest, d. h. direct durch Silberlösung fällbar enthielten. In den sofort sterilisirten Proben konnten aber die Xanthinkörper der Silberfällung zugänglich gemacht werden, wenn die Lösung mit 1 proc. Schwefelsäure eine Stunde lang gekocht wurde. Sie waren also, wie Salkowski sagt, in latenter Form vorhanden. Er schliesst aus diesen Versuchen, dass hier die Wirkung eines Fermentes vorliegt, welche erstens auf Spaltung des Nucleïns, zweitens auf die Beseitigung störender Substanzen gerichtet ist.

Ein ähnliches Verhalten zeigten die Xanthinkörper auch im verdauten Presssafte. Zum Nachweis und zur Bestimmung[2]) wurden 40 ccm Presssaft coagulirt und auf 100 ccm aufgefüllt. Davon wurden 50 ccm mit Ammoniak versetzt, der Niederschlag nach 24 Stunden abfiltrirt und das Filtrat mit 3 proc. ammoniakalischer Silberlösung versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltrirt, mit verdünntem Ammoniak gewaschen, getrocknet, verascht und in Salpetersäure gelöst. Der Silbergehalt dieser Lösung liess sich durch Titration mit Rhodanammonlösung ermitteln und wurde auf Hypoxanthin berechnet.

Verfährt man mit dem frischen Presssafte in dieser Weise, so erhält man gar keinen Silberniederschlag, und selbst nach dem Kochen des Filtrates mit Schwefelsäure treten nur Spuren eines solchen auf. Aber auch der längere Zeit mit Chloroform digerirte, also verdaute Presssaft, gibt für gewöhnlich, direct mit

1) Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 13 S. 506 u. ff.
2) Nach Salkowski's Verfahren.

ammoniakalischer Silberlösung versetzt, keinen wägbaren Niederschlag, sondern erst nach dem Kochen mit Schwefelsäure. Der Niederschlag variirt dann in seiner Quantität und entspricht 30—60 mg Hypoxanthin in 100 ccm. So wurden in einem elf Tage lang digerirten Presssafte 56 mg pro 100 ccm Saft ermittelt, in einem drei Wochen alten 63 mg, in einem sechs Wochen alten 40 mg. Sehr auffallend war es daher, als in einer Probe von Presssaft schon nach eintägiger Digestion 41 mg Hypoxanthin pro 100 ccm direct, ohne Kochen mit Schwefelsäure fällbar waren und die Menge noch bedeutend stieg.

Tabelle VII.

Zeit der Digestion	Hypoxanthin pro 100 ccm in mg
1 Tag	0,0414
3 Tage	0,0728
7 Tage	0,0675
5 Wochen	0,1092

Es hatte dieser Presssaft eine starke Selbstgährung gezeigt. Doch enthielt ein anderer Saft, der mit einer vergährbaren Menge von Rohrzucker versetzt wurde, nach der Gährung bei Zimmertemperatur und darauffolgendem Stehen im Brutschrank ebenso wenig Xanthin in manifester Form wie die Controlprobe ohne Zucker.

Trotzdem war damals noch nicht die Annahme von der Hand zu weisen, dass bei dem einen Fall weniger der chemische Einfluss der Gährung oder der entstandenen Kohlensäure, als vielmehr die mechanische Wirkung der aufsteigenden Gasblasen in Betracht kommen könne. Es wurde deshalb Luft und Wasserstoff in der Weise 24 Stunden durch zwei Proben geleitet, dass diese in zwei Chudiakow'schen Gährgefässen in einem Wasserbade von 37° aufgestellt waren. Diese Gährgefässe, umgekehrte Erlenmeyerkolben, deren Hals in die Gaszuleitungsröhre ausgezogen ist, während am Boden eine angeschmolzene Halsöffnung für den Gasabzug dient, ermöglichen eine vollständige Durchlüftung der Flüssigkeit.

Als dann die Xanthinreaction negativ ausfiel, wurden die zwei Proben noch 14 Tage lang bei 37° digerirt, während eine dritte Portion zunächst 14 Tage lang bei 37° digerirt und dann erst mit Luft bezw. Wasserstoff behandelt wurde; jede der Proben, auch die Controle, wurde ausserdem zur Hälfte vor der Fällung mit 1 proc. Schwefelsäure gekocht.

Der Versuch ergab pro 100 ccm Presssaft folgende Mengen in Milligramm Hypoxanthin, wobei die Resultate unter A durch directe Fällung, die unter B nach vorausgegangenem Kochen mit Schwefelsäure erhalten waren:

Tabelle VIII.

	Frisch		nach 24 Stunden		nach 14 Tagen	
	A	B	A	B	A	B
1. mit Luftdurchleitung . .	0	0	Spur	Spur	99	100
2. » H-Durchleitung . . .	0	0	Spur	Spur	93	89
3. Controle	0	0	0	0	30	96
4. Controle m. nachträglicher Luftdurchleitung	0	0	0	0	30	96
5. Controle m. nachträglicher Wasserstoffdurchleitung .	0	0	0	0	26	96

Es ergibt sich also, dass die der Digestion vorangehende Luft- und Wasserstoffdurchleitung in ihrer Wirkung nicht vollkommen jenem aussergewöhnlichen Verhalten des Presssaftes entsprach, da nach 24 Stunden noch keine wägbaren Hypoxanthinmengen vorhanden waren, dass sie aber den Process der Hypoxanthinabspaltung doch begünstigt haben muss, da nach 14 Tagen direct grosse Mengen von Hypoxanthinsilber fällbar waren. Die in der Controlprobe der Digestion erst folgende Luft- bezw. Wasserstoffdurchleitung vermehrt die Menge der Xanthinkörper nicht mehr, erst nach dem Kochen mit Schwefelsäure gelingt es, auch in diesen Proben grössere Mengen der Xanthinkörper zu fällen.

War die Wirkung der Gährung und der Gasdurchleitung nur eine mechanische, so musste schon blosses Schütteln erfolgreich die Abspaltung der Xanthinkörper beeinflussen. Je 40 ccm Hefepresssaft wurden daher in zwei Röhren gefüllt und diese

evacuirt, um den Einfluss der Luft beim Schütteln auszuschliessen, darauf zugeschmolzen. In die Controlröhre war beim Zuschmelzen Luft gerathen. Die eine Röhre wurde bei 15° zwölf Stunden geschüttelt und zwar in einer Maschine, welche nach der Berechnung pro Stunde 25000 Touren machte, die andere Röhre ohne Schütteln als Controle bei gleicher Temperatur aufgestellt. Darauf wurden beide geöffnet und sieben Tage bei 37° in Stöpselgläsern aufbewahrt.

Tabelle IX.

	Hypoxanthin in 100 ccm in mg	
	A	B
Geschüttelte Probe	40	99
Controlprobe . . .	0	95

Es lässt sich wohl annehmen, dass bei längerer Dauer des Schüttelns die ganze Menge der Xanthinkörper in den manifesten Zustand (A) übergegangen wäre. Sicher festgestellt schien danach ein begünstigender Einfluss der mechanischen Einwirkung durch Gaseinleitung oder durch Schütteln.

Dennoch konnte man zur Erklärung dieser Erscheinungen noch keiner der beiden, schon von Salkowski vertretenen Annahmen den Vorzug geben. Es lag einerseits die Möglichkeit vor, dass die Latenz der Xanthinkörper auf der Gegenwart störender Substanzen beruht, welche vielleicht unter dem mechanischen Einfluss der Gasdurchleitung den Angriffen des Fermentes eher zugänglich gemacht werden; andererseits konnte man annehmen, dass zunächst ein Zwischenproduct des Hypoxanthins auftritt, aus welchem erst durch Säuren das Hypoxanthin abgespalten wird. Schon Salkowski neigte mehr der ersteren Erklärung zu und hatte auch den störenden Einfluss von Leimsubstanzen erkannt[1]). Auch in den vorliegenden Versuchen ist die zweite Erklärung nicht mit allen zu Tage tretenden Erscheinungen vereinbar.

1) Pflüger's Archiv 1871, Bd. 5 S. 95.

Weitere Versuche sprechen nun für die erstere Annahme, für die Gegenwart einer störenden Substanz und zwar meist der Kohlensäure und nöthigen zugleich zu einer anderen Erklärung der bisher erhaltenen Resultate.

Es wurde, anfangs lediglich zur Vervollständigung der Versuchsreihe, im gleichen Apparate wie bei den anderen Versuchen durch eine Probe Kohlensäuregas geleitet, durch die andere Sauerstoff, beide in Mengen von je 40 l in acht Stunden, worauf die Proben zwei Monate bei 37° aufbewahrt waren. Die Zahlen bedeuten stets mg Hypoxanthin %.

Tabelle X.

	A	B
1. mit CO_2-Durchleitung . . .	47	107
2. mit Sauerstoffdurchleitung .	80	—

Der Versuch wiederholt ergab nach 14 tägigem Stehen:

Tabelle XI.

	A	B
1. mit CO_2-Durchleitung . . .	53	112
2. mit Sauerstoffdurchleitung .	80	112

Bei CO_2-Durchleitung waren also nur halb so viel Xanthinkörper manifest geworden als beim Durchleiten der anderen indifferenten Gase.

Wenn nun die Gasdurchleitung nur insofern gewirkt hat, als sie die entstehende Kohlensäure entfernte, musste auch ein einfaches Aufstellen im Vacuum den gleichen Erfolg haben und zugleich für den weiter oben angeführten Schüttelversuch eine Erklärung geben; dies gelang auch in folgender Versuchsreihe:

Probe I mit Kohlensäuredurchleitung,
» II mit (kohlensäurefreier) Luftdurchleitung,
» III war in einer starken, mit Schlauch und Klemmschraube verschliessbaren Röhre völlig evacuirt, wurde so constant bei 37° gehalten und zur Vorsicht täglich nachevacuirt, da auch nach mehreren Tagen

noch Gasblasen aufstiegen, wenn die Flüssigkeit vorsichtig bewegt wurde. Ein Schütteln wurde dabei möglichst vermieden. Das Antisepticum (Toluol) wurde einmal erneuert.

Probe IV wurde unter Zusatz von 0,2 % Essigsäure,
» V als Controle aufgestellt.

Nach sieben Tagen ergab die Bestimmung mg Hypoxanthin in je 100 ccm:

Tabelle XII.

	A	B
I. mit CO_2-Durchleitung . . .	69	103
II. mit Luftdurchleitung . . .	107	112
III. evacuirt	109	—
IV. mit Essigsäure	15	—
V. Controle	66	96

Bei den Versuchen zu Tabellen X, XI und XII war ein älterer Trockenpresssaft benützt worden. Solcher Trockenpresssaft wurde namentlich stets vorräthig gehalten für die weiter unten angegebenen vergleichenden Untersuchungen über hemmende und begünstigende Einflüsse auf das proteolytische Enzym. Er liess sich gewinnen, indem frischer Presssaft sogleich im Vacuum zur dünnen Extractdicke eingedampft, auf Glasplatten oder Wachspapier gestrichen, bei 22° über Nacht zu einer spröden Masse getrocknet, darauf gepulvert und im Vacuumexsiccator völlig ausgetrocknet wurde. Die Ausbeute betrug durchschnittlich 14 %; doch wurde zu den Versuchen stets eine Lösung 1 : 10 benützt, welche alle Eigenschaften des ursprünglichen Presssaftes aufwies. Nur scheinen beim Lagern des Trockenpresssaftes gerade die eine Latenz der Xanthinkörper bedingenden Eigenschaften abzunehmen, wie aus den Tabellen X—XII hervorgeht, in welchen die Controlprobe resp. die Probe mit CO_2-Durchleitung immer grössere Mengen direct manifester Xanthinkörper aufweisen.

Da auch die Zymase in dieser Zeit zu Grunde ging, kann man das Fehlen einer Selbstgährung zu Anfang der Digestion, also eine verminderte Kohlensäureentwickelung sehr gut mit den

obigen Versuchen in Einklang bringen. Für die ganz aussergewöhnliche Tabelle VII bleibt dann nur die Erklärung übrig, dass durch die heftige Selbstgährung zu Anfang des Versuches, in Folge deren der Saft im offenen Gefäss sogar überschäumte, die Kohlensäure bei 37° entfernt war, bevor die Verdauung einsetzte.

Aufmerksam gemacht auf den eigenthümlichen Einfluss der Essigsäure im vorigen Versuch, welcher der erwarteten, Kohlensäure austreibenden Wirkung nicht entsprach, wurde noch ein Versuch unter Zusatz verschiedener Agentien gemacht: In Proben frischen Presssaftes mit Essigsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Schwefelsäure in Mengen von je 0,2%, Kaliumhydroxyd 0,1% und der Controle wurden nach siebentägiger Digestion bei 37° die Xanthinkörper direct bestimmt, bei der mit Essigsäure versetzten und der Controlprobe ausserdem auch nach Kochen mit Schwefelsäure. Man hätte bei Annahme einer ausschliesslichen Beeinflussung durch Kohlensäure erwarten müssen, dass in allen diesen Proben diese durch die zugesetzten Agentien ausgetrieben oder gebunden und so der Gehalt an manifesten Xanthinkörpern vermehrt werde. Es trat aber der entgegengesetzte Fall ein. Die Controlprobe ergab 11 mg Hypoxanthin in Procenten des Presssaftes, mit Schwefelsäure gekocht 32 mg, die Probe mit Essigsäure nach dem Kochen mit Schwefelsäure 28 mg, direct aber ebenso wie sämmtliche andere Proben gar keine Reaction. Ausserdem gelang es nicht, in einer mit Schwefelsäure gekochten Probe die manifest gewordenen Xanthinkörper durch Sättigen mit Kohlensäure bei Neutralisation der erkalteten Lösung mit Natriumcarbonat wieder latent zu machen.

Trotzdem dürfte die Summe der bisher erhaltenen Resultate wohl zu dem Schlusse berechtigen, dass die Kohlensäure, so wie sie im Presssafte allmählich bei den Hydratationsvorgängen sich entwickelt, eine der Substanzen ist, welche die directe Fällbarkeit der Xanthinkörper verhindern, und deren Entfernung durch Gasdurchleitung bezw. Schütteln im evacuirten Gefäss die Manifestirung begünstigt. Ebenso richtig ist aber wohl die Annahme, dass noch andere Substanzen, vielleicht auch physikalische Ur-

sachen eine Latenz der Xanthinkörper bedingen. Es haben diese Untersuchungen eine solche Ausdehnung angenommen, weil von Versuch zu Versuch neue Thatsachen einer einheitlichen Erklärung des Vorganges entgegentraten.

Der Phosphor, welcher im Hefepresssaft zum grössten Theil, bis auf 5%, organisch gebunden ist, wird bei der Digestion schon nach wenigen Stunden fast vollständig als Phosphorsäure abgespalten. Bei den diesbezüglichen Versuchen wurde die Phosphorsäure nach einem Verfahren bestimmt, das sich bezüglich der Enteiweissung an die Zuckerbestimmungsmethode anschloss, welche F. Schenk[1]) für das Blut angegeben hat.

Das einfache Kochen des Presssaftes oder die Fällung mit Alkohol geben ungenaue Resultate für die Phosphorsäure. Das Schenk'sche Verfahren hat den Vorzug, dass die Entfernung des Eiweisses auf kaltem Wege, d. h. durch Fällung mit Quecksilberchlorid und Salzsäure geschieht und somit eine beim Erhitzen leicht mögliche Abspaltung von Phosphor aus Hefenucleïn vermieden wird. 30 ccm Presssaft wurden auf 50 ccm verdünnt, dazu 50 ccm 2 proc. Salzsäure und 50 ccm 5 proc. Quecksilberchloridlösung gegeben. Das Filtrat wird durch Schwefelwasserstoff vom Quecksilber, durch Lufteinleiten vom Schwefelwasserstoff befreit. 100 ccm des Filtrates wurden mit Ammoniak übersättigt, mit Magnesiamischung die Phosphorsäure gefällt, der Niederschlag in Essigsäure gelöst und mit Uranlösung titrirt, von welcher 1 ccm 5 mg P_2O_5 entsprach.

Tabelle XIII.

P_2O_5 in Procenten des Presssaftes. Gesammtphosphor als $P_2O_5 = 0{,}528$.[2])

Dauer	Filtrat P_2O_5	Dauer	Filtrat P_2O_5
frisch	0,040	frisch	0,024
nach 12 Stunden	0,380	nach 6 Stunden .	0,360
» 4 Tagen .	0,392	» 20 » .	0,416
» 9 » .	0,400	» 2 Tagen .	0,412

1) Pflüger's Archiv Bd. 56 u. 57.

2) Gesammtphosphor durch Veraschen mit Na_2CO_3 u. KNO_3 bestimmt.

Gesammtphosphor als P_2O_5 = 0,600[1]).

Dauer	Filtrat P_2O_5
frisch	0,020
nach 1 h 10' bei 39°	0,384
» 9 Tagen . .	0,506

Schon nach einer Stunde sind also $^2/_3$ der gesammten Phosphormenge in der Lösung als Phosphorsäure vorhanden. Vollständig wird der organisch gebundene Phosphor, wie es scheint, überhaupt nicht in Phosphorsäure umgewandelt, sondern $^1/_5$—$^1/_6$ bleibt in organischer Bindung.

Mit demselben Verfahren der Enteiweissung wurde auch die Schwefelsäure bestimmt:

Tabelle XIV.

SO_3 in Procenten des Presssaftes. Gesammtschwefel als SO_3 = 0,077[2]).

Dauer der Digestion bei 37°	Filtrat SO_3	Dauer	Filtrat SO_3
frisch	0,033	frisch	0,0225
nach 12 Stunden	0,050	nach 24 Stunden	0,0237
» 2 Tagen .	0,056	» 3 Tagen .	0,0267
» 4 » .	0,060	» 6 Wochen	0,0266
» 9 » .	0,059		

Hiernach steigt die Menge der Schwefelsäure nur unwesentlich an, und der organisch gebundene Schwefel geht jedenfalls nur zum kleinen Theil in Schwefelsäure über. In Uebereinstimmung damit ist Tryptophan, ein bis 2,2% Schwefel[3]) enthaltender Farbstoff, in nicht unerheblicher Menge unter den Verdauungsprodukten enthalten und alkalische Bleiacetatlösung scheidet beim Kochen mit altem Presssaft noch Bleisulfid aus.

Albumosen treten während des ganzen Spaltungsprocesses nur vorübergehend auf und in geringer Menge, echtes Pepton nachzuweisen, gelang bei der Verdauung im Brutschrank niemals. Selbst wenn man schon nach einstündiger Digestion bei 37° den

1) Gesammtphosphor durch Veraschen mit Na_2CO_3 und KNO_3 bestimmt.
2) Gesammtschwefel » » » » » » »
3) Nencki, Ber. d. d. chem. Ges. 1895, S. 560.

Verdauungsprocess durch Erhitzen abbricht, sind im Filtrate wohl schon Leucin und Tyrosin mikroskopisch nachweisbar, dagegen nur Spuren von Albumosen und kein echtes Pepton. Bei einer im Eisschrank, also bei ca. 5°, verlangsamten Verdauung konnten zwar in 100 ccm nach 14 Tagen aus dem eingedampften und von dem ausgeschiedenen Krystallbrei befreiten Filtrate durch Sättigung mit Ammonsulfat ca. 0,5 g Albumosen gefällt und isolirt werden, in dem von Ammonsulfat durch Kochen mit Baryumcarbonat befreiten Filtrate aber fiel schon die Biuretreaction negativ aus; der Gehalt an coagulirbarem Eiweiss war in dieser Zeit von 5,3 % auf 1,3 % gesunken.

Ein zweites Mal wurden 500 ccm Presssaft drei Wochen im Eisschrank aufbewahrt, wonach das coagulirbare Eiweiss (7,2 %) ganz verschwunden war. Die Flüssigkeit wurde eingedampft, nach dem Erkalten von den zum grössten Theil aus Leucin bestehenden krystallinischen Ausscheidungen abfiltrirt, mit Ammonsulfat gesättigt und so ca. 0,4 g Albumosen erhalten. Diese charakterisirten sich zum grossen Theil als Deuteroalbumose, da sie bis auf einen minimalen Rest von concentrirter Chlornatriumlösung aufgenommen wurden und durch Essigsäure, welche mit Chlornatrium gesättigt war, in dieser Lösung ein Niederschlag entstand.

Im Filtrate von den Albumosen fiel dieses Mal die Biuretreaction schwach positiv aus, so dass eine weitere Behandlung nöthig ward. Diese wurde nach Kühne's neuerer Trennungsmethode der Peptone von den Albumosen[1]) durchgeführt und war von dem Erfolge begleitet, dass nun nach Entfernung des Ammonsulfates keine Biuretreaction mehr erhalten werden konnte, trotzdem möglichst quantitativ gearbeitet worden war.

In der Literatur finden sich gelegentlich Notizen, dass in Hefe Pepton gefunden wurde, doch ist fast stets eine weitere Angabe der Isolirungsmethode unterlassen. Bei den Untersuchungen Nägeli's und Löw's über die chemische Zusammensetzung der Hefe[2]) fand Letzterer zwar 2 % Peptone, differencirt

1) Zeitschr. f. Biol. 1892, S. 1.
2) Journ. f. prakt. Chemie 1878.

diese aber noch in a-, b- und c-Pepton Meissner's, in drei Fractionen erhaltbar durch Bleiacetat, darauf Mercurinitratfällung; die letztere Fällung (c) zerlegt und mit Alkohol ausgezogen, lieferte einen darin unlöslichen, nach der Gewichtsmenge nicht bestimmten Rückstand, der Millons- und Biuretreaction gab, mit Salpetersäure und durch Essigsäure-Ferrocyankalium aber nicht fällbar war, also wohl echtes Pepton gewesen sein dürfte. Zu bemerken ist dabei aber, dass diese Untersuchung in einem, durch elfmaliges langes Kochen gewonnenen wässerigen Hefeauszug angestellt wurde und Nägeli selbst die Möglichkeit einer hydratisirenden Einwirkung des siedenden Wassers zugibt. a- und b-Pepton Meissner's haben sich bekanntlich später durch Kühne's Untersuchungen als Albumosen qualificirt. Auf diese, heute nicht mehr stichhaltigen Untersuchungen wird nun in der Literatur bei Erwähnung des Peptongehaltes der Hefe öfter hingewiesen.[1])

Um auch diese Frage hier zu entscheiden, wurden 800 g frische Hefe mit Quarzsand und Kieselguhr verrieben, dann allmählich Wasser zugefügt und der auf solche Weise kalt gewonnene Auszug bei niederer Temperatur abfiltrirt. Das klare Filtrat wurde von den reichlichen coagulirbaren Eiweissstoffen befreit und eingedampft, darauf heiss mit Ammoniumsulfat gesättigt. Es fanden sich wenig Albumosen und kein Pepton, so dass man annehmen muss, dass dieses unter normalen Umständen auch in der Hefe nicht enthalten ist.

Dass die geringe, resp. überhaupt nicht nachweisbare Menge dieser Zwischenproducte bei der Verdauung durch die Eigenthümlichkeit des proteolytischen Enzymes, nicht durch eine solche der zerlegten Eiweissstoffe bedingt wird, zeigen folgende Versuche:

Setzte man dem Hefeplasmin Pepton (puriss. Grübler) oder Albumose (aus Fibrin dargestellt) zu, im Verhältniss von 2 %, so fiel die Anfangs sehr starke Biuretreaction nach drei Tagen schon negativ aus.

---

1) z. B. Mayer, Gährungschemie 1895, S. 114 u. 115.

Ferner wurden vier Proben zur Verdauung aufgestellt, welche in folgender Weise vorbereitet waren:

A Coagulat aus 20 ccm Presssaft, gewaschen + 10 ccm frischer Presssaft,

B-Coagulat aus 30 ccm Presssaft, gewaschen + 30 ccm H_2O, + 0,3 Trypsin + 0,06 Na_2CO_3,

C-Coagulat aus 30 ccm Presssaft, gewaschen + 30 ccm H_2O, + 0,3 Pepsin + 0,06 HCl,

D-Coagulat aus 30 ccm Presssaft, gewaschen + 30 ccm H_2O, + 0,3 Papajotin + 0,03 HCl.

Nach zehntägigem Stehen bei 37° war in allen Proben das Eiweiss verdaut und zwar bei Trypsin am schnellsten. Sie gaben im Filtrate von den Albumosenfällungen folgende Reactionen:

Millonsreaction: A, B, C und D positiv,

Reaction mit Ferrocyankalium und Essigsäure: A, B, C und D negativ,

Biuretreaction: A negativ, B, C und D positiv,

Albumosen waren nur bei C und D in geringer Menge nachweisbar.

Ausserdem fiel auch in einer Probe, welche die Verdauungsproducte von Fibrin durch Hefepresssaft enthielt, die Biuretreaction negativ aus.

Verdauung anderer Eiweisskörper durch Hefepresssaft.

Wie schon eingangs erwähnt, werden zugesetzte Fibrinflocken gewöhnlich in 24 Stunden gelöst, nachdem sie in sechs Stunden schon zerfallen waren.

Auch Eieralbumin in Lösung wird zerlegt: Zu 20 ccm Presssaft mit 5,2% Coagulat wurden 20 ccm Eieralbuminlösung mit 3,5% coagulirbarem Eiweiss gegeben, so dass die Menge des Coagulates in der Mischung im Ganzen 4,35% betrug. Nach dreitägigem Stehen bei 37° wurden nur noch 2%, nach sechs Tagen nur noch 1,38% Coagulat gefunden. Da die Menge des coagulirbaren Hefeeiweisses nur 2,6% betrug, aber im Ganzen 2,97% verdaut waren, muss 0,37% Eiereiweiss zerlegt worden sein, oder 21% der zugesetzten Eiereiweissmenge.

Noch besser fiel ein zweiter Versuch aus: Es wurde eine filtrirte Eiweisslösung aus trockenem Eiereiweiss hergestellt von 1,64% Coagulatgehalt; der Hefepresssaft enthielt frisch 4,83%.

Nun wurden folgende Proben bei 37° aufgestellt:

A 5 ccm Presssaft + 5 ccm Wasser,
B 10 » » + Eiweiss, aus 10 ccm Eieralbuminlösung durch Coagulation erhalten und gewaschen,
C 10 » » + 10 ccm Eieralbuminlösung,
D 10 » Wasser + 10 » »

nach 14 Tagen ergaben in Procenten der Proben:

A 0,04 Coagulat, 1,03 Filtratstickstoff (= 6,44 Eiweiss)[1],
B 0,08 » 1,254 » (= 7,81 Eiweiss)
C 0,56 »
D 1,57 »

Als Differenz des aus dem Filtratstickstoff zu berechnenden, in Lösung gegangenen Eiweisses bei A und B ergibt sich 1,37%, also annähernd die ganze Coagulatmenge der Eieralbuminlösung. Auch Probe C (Albuminlösung + Presssaft) zeigt gegen Probe D (Albuminlösung allein) eine Abnahme von 1,0% oder 60% der Eieralbuminmenge.

Des weiteren wurden noch folgende Eiweissstoffe der Verdauung durch Hefepresssaft unterworfen: Caseïn, Glutencaseïn und Legumin (Präparate von Grübler) in Mengen von je 0,5 g zu je 10 ccm Trockenpresssaftlösung (1 : 10) zugesetzt, ergaben nach sieben Tagen: Die Probe mit Caseïn 0,1 g Coagulat, die mit Glutencaseïn 0,14 g, die mit Legumin noch 0,18 g, so dass auch diese Körper als der Verdauung durch Hefepresssaft zugänglich erachtet werden müssen. Nucleïn im Verhältniss von 2% zu Hefepresssaft zugesetzt, ergab nach sieben Tagen nur mehr Spuren von Coagulat. Die durch Magnesiamischung direct fällbare und dann mit Uranacetatlösung titrirte Phosphorsäuremenge im Filtrate war von 40 mg % auf 390 mg gestiegen, während sie in der ebenso behandelten Controlprobe mit Nucleïn allein nur 10 mg betrug und für eine Trockenpress-

1) Durch Multiplication des Filtratstickstoffs mit 6,25 erhalten.

saftlösung 1 : 10 nach früheren Bestimmungen ca. 280 mg sich berechnen lassen.

Caseïnverdauung durch Hefe hat schon Boullanger[1]) und Beyerinck[1]) constatirt; Letzterer auch betreffs Gluten, Albumin und Fibrin das gleiche Resultat erhalten.

Begünstigende und hemmende Einflüsse.

Um über die Natur des proteolytischen Enzymes Aufschlüsse zu erhalten, musste es von besonderem Werthe sein, dessen Wirkungsweise unter den verschiedensten Bedingungen zu studiren und die dabei gewonnenen Erfahrungen mit denen zu vergleichen, welche an anderen Verdauungsenzymen erhalten waren. Zu beachten ist dabei allerdings, dass bei allen Versuchen die Eiweissstoffe des Presssaftes zugegen waren und dem Enzym einen gewissen, wenn auch sicher geringen Schutz gegen Beeinflussung gewährten.

Das Temperatur-Optimum und -Maximum für die Digestion sollen folgende Versuche demonstriren:

Tabelle XV.

Temperatur	Coagulat in Procenten	
	vor der Digestion	nach 20stündiger Digestion
1. bei + 3° bis 7°	2,72	2,57
2. » +22°	4,71	3,93
3. » +37°	4,71	2,71
4. » +48°	4,71	2,42

Tabelle XVI.

nach einstündigem Erhitzen auf	Coagulat in Procenten	
	vor der Digestion	nach 20stündiger Digestion bei 37°
1. 50°	3,4	1,36
2. 55°	3,4	1,99
3. 60°	3,4	3,36
4. nicht erhitzte Controlprobe zu 1—3	3,4	0,69
5. 65°	2,72	2,57
6. nicht erhitzte Controlprobe zu 5	2,72	0,87

1) a. a. O.

Niedere Temperatur hemmt also die Verdauung; doch kann diese in genügend langer Zeit auch bei $+3^0$ bis $+7^0$ zu Ende geführt werden, wie die Versuche zum Nachweis des Peptons beweisen[1]).

Die günstigste Temperatur scheint zwischen 40—45° zu liegen. Verlangsamend wirkt schon eine Temperatur von 50°, vernichtet wird das Enzym bei einstündigem Erhitzen auf 60°. Aus praktischen Gründen wurden in der Regel die Versuche bei einer Temperatur von 37° ausgeführt. Als bei dieser Temperatur stehende Presssäfte in ihrer Wirkung auf Fibrin und Thymolgelatine von Zeit zu Zeit geprüft wurden, zeigte sich auffallender Weise, dass das proteolytische Enzym, allmählich schwächer werdend, nur 9—15 Tage seine Wirksamkeit bewahrte.

Nachdem im Jahre 1898 H. Will[2]) auf Grund eingehender Versuche die Behauptung aufgestellt hatte, dass die Proteolyse der lebenden Hefezellen neben dem Mangel an gelöster Nahrung überhaupt, speciell an stickstoffhaltiger, durch den Sauerstoffmangel begünstigt werde, erschien es nothwendig, auch den Einfluss der Luft auf die Proteolyse festzustellen, um zu erfahren, ob ein reichlicher Luftzutritt die Thätigkeit des Fermentes hindernd beeinflusst. Es wurden im Allgemeinen drei Proben angesetzt: Die eine wurde ohne Gasdurchleitung bei 37° digerirt (Controle), durch die zweite wurde während der Digestion bei gleicher Temperatur Luft geleitet, durch die dritte Wasserstoff. Die Menge der durchgeleiteten Gase war annähernd gleich: Bei Versuch I (Tabelle XVII) betrug sie 12 l auf zwölf Stunden vertheilt, bei Versuch II wurden 20 l in der ersten Stunde und 20 l auf die folgenden 23 Stunden vertheilt durchgeleitet. Die Zahlen in den Tabellen entsprechen dem Coagulat in Procenten des Presssaftes.

1) S. 23.

2) Zeitschr. f. d. ges. Brauwesen 1898, Nr. 21.

Tabelle XVII.

Probe	I. frisch	nach 12stünd. Digestion	II. frisch	nach 24stünd. Digestion
1. Controle	5,2	2,77	7,05	1,17
2. bei Luftdurchleitung	5,2	2,03	7,05	1,91
3. bei Wasserstoffdurchleitung	5,2	2,44	7,05	2,43

III. 1. mit Luftdurchleitung nach 21 Stunden 0,55 % Coagulat,
2. » Wasserstoffdurchleitung nach 21 Stunden 0,87 % Coagulat.

IV. Probe	frisch	nach 8stünd. Digestion
1. mit Sauerstoffdurchleitung	4,7	2,6
2. mit Kohlensäuredurchleitung . . .	4,7	2,83

Wie ersichtlich, hatte der Sauerstoff eher fördernd als hindernd auf den Ablauf der Proteolyse gewirkt: Das Coagulat ist nach 8—24 Stunden in den mit Luft oder reinem Sauerstoff behandelten Proben immer geringer als in den mit Wasserstoff oder Kohlensäure behandelten, in einem Falle, wo allerdings die Temperatur um einige Grade höher gestiegen war, auch geringer als in der Controlprobe. Demnach ist also jedenfalls für das einmal vorhandene Ferment die directe Einwirkung des Sauerstoffes belanglos. Die Möglichkeit des indirecten Einflusses des Sauerstoffes auf die Proteolyse soll weiter unten erörtert werden.

Verschiedene Antiseptica wirkten bei Zusatz der gewöhnlich angewendeten Mengen nicht hemmend, wenigstens trat ein bemerkenswerther Unterschied zwischen den einzelnen Proben im Vergleich zu der mit Chloroform versetzten nicht auf.

Tabelle XVIII.

frisch	Coagulat nach 2 Tagen bei 37°			
	0,5 % Chloroform	0,5 % Thymol	5 % Toluol	0,2 % Salicylsäure
5,0	0,2	0,49	0,25	0,2

Phenol 3 % und Sublimat 1 ‰ hoben natürlich in Folge der starken Fällungen die Verdauung auf. Formaldehyd beeinflusst in einer Menge von 0,5 % die Proteolyse schon nachtheilig (0,6 % Coagulat), bei 0,1 % dagegen war noch kein Unterschied von dem Ergebniss der Controlprobe (0,29 % Coagulat) zu verzeichnen.

Als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung von Fermenten hat Schär[1]) in Bestätigung früherer Versuche Schönbein's angegeben, dass Blausäure in Mengen von 1—2 ‰ eine hemmende Wirkung auf das katalytische Vermögen einiger Fermente ausübt. Dass die proteolytische Wirksamkeit der Fermente einer so starken Beeinflussung durch Blausäure nicht unterliegt, geht unter Anderem aus den Mittheilungen von Vines[2]) über das proteolytische Enzym von Nepenthes hervor, das noch in Gegenwart von 1 % Blausäure verdaut. Weiter hat Schützenberger[3]) constatirt, dass bei Zusatz von 0,7 ‰ Blausäure Pepsin die zehnfache (trocken) Menge Fibrin in fünf Tagen bis auf 4 % verdaut. Auch das proteolytische Enzym des Hefepresssaftes wird durch 1 % Blausäure in seiner Wirksamkeit nur geschwächt, aber nicht völlig gehemmt, und selbst diese Schwächung kann auf die Wirkung der in verhältnissmässig grosser Menge zugesetzten Säure als solcher zurückgeführt werden. Während in einer Controlprobe ohne Blausäure nach 24 stündiger Digestion von 6,4 % Coagulat nur noch 1,3 % unverdaut vorhanden waren, sank in einer zweiten Probe mit 1 % Blausäure die Menge des Coagulates immerhin noch auf 2,44 % und in einer dritten Probe, aus welcher die Blausäure durch Erwärmen und Luftdurchleiten völlig entfernt war, auf 1,23 %.

Neutralsalze wirken begünstigend auf die Wirkung des proteolytischen Enzymes und es ist beachtenswerth, dass sie auch in concentrirterer Lösung, ohne übrigens die Reaction zu beeinflussen, diesen günstigen Einfluss beibehalten. Das Coagulat

---

1) s. u. A. Festschrift, 1891, Zürich, Alb. Müller.
2) Annales of botany 1897.
3) Compt. rend. T. 115 p. 208.

betrug nach der Digestion bei 37° in Procenten des aus frischem Presssaft erhaltenen Coagulates:

Versuch I nach 20stündiger Digestion,	Controle	9,1
	NaCl 0,7 %	7,5
	NaCl 3 %	7,3.
Versuch II nach 36stünd. Digestion,	Controle	4,6
	KNO_3 1 %	2,2
	KNO_3 10 %	0,2
	KNO_3 fast gesättigt .	2,5[1])
	NH_4Fl 1 %	2,5
	NaFl 1 %	21,8.
Versuch III nach 17stünd. Digestion,	Controle	33,2
	KNO_3 gesättigt . .	72,2[1])
	NaCl » . .	78,5
	$(NH_4)_2SO_4$ gesättigt .	78,5.
Versuch IV nach 18stünd. Digestion,	Controle	23,6
	KJ 2 %	10,3[2])
	KJ 5 »	4,3.

Glycerin und Rohrzucker hemmen bei Zusatz grösserer Mengen die Verdauung:

nach 20stündiger Verdauung,	Controle	9,1
	Glycerin 50 % . . .	63,6
	Rohrzucker 50 % . .	30,7.

Die conservirende Wirkung dieser Agentien, sonst als antibacterielle vielfach in Anwendung gezogen, beruht also im Presssaft auf einer erheblichen Behinderung der Proteolyse; für Rohrzucker, in grösserer Menge zugesetzt, hat ausserdem Hans Buchner[3]) eine specifische erhaltende Wirkung auf die Zymase angenommen.

Die Behinderung der Proteolyse, der Hydratisirung der Eiweissstoffe, ist in diesem Falle wohl auf Beschlagnahme des

1) Uebereinstimmend mit Beobachtungen an Bacterien und Trypsin von Ph. Limbourg, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1889, S. 454, und Neumeister, Lehrbuch f. physiol. Chemie S. 76 u. 198.

2) Also begünstigend, während beim Magensaft durch dieselben Mengen eine verdauungshemmende Wirkung beobachtet wurde von S. Fabini und G. M. Fiori, Moleschott's Unters. Bd. 12 S. 462, Sansoni e Battistini, Riv. chim. T. 90 p. 575.

3) Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 299.

nöthigen Wassers durch den gelösten Zucker oder das hygroskopische Glycerin zurückzuführen. Es spricht dafür der Umstand, dass schon blosses Concentriren des Presssaftes den gleichen Effect zur Folge hat.

750 ccm frischer Presssaft wurden im Vacuum zu einem anderen Zwecke auf 250 ccm, also auf $^1/_3$ Volumen concentrirt und hatten in Folge dessen immer noch die Consistenz eines dünnen Syrups. Eine Probe davon, 18 Stunden bei 37° aufgestellt, lieferte noch 70% des ursprünglichen Coagulates, während die wieder auf das ursprüngliche Volumen verdünnte Controlprobe unter den sonst gleichen Bedingungen nur mehr 20% des ersten Coagulates aufwies.

Andererseits enthielt ein Presssaft, im Verhältniss 1 : 10 mit destillirtem Wasser verdünnt, nach 24 Stunden noch 1,7% Coagulat, 1 : 20 verdünnt noch 1,6%, während der Gehalt an coagulirbarem Eiweiss in der Controlprobe von 7,05% auf 1,2% gesunken war, so dass also auch bei starker Verdünnung eine Herabminderung der Proteolyse nicht erkennbar ist.

Bei der steten Gegenwart von Alkohol in Hefeculturen musste auch die Frage interessiren, ob und in welchem Grade der Alkohol das proteolytische Enzym beeinflusst. Im Allgemeinen konnte eine hemmende Wirkung vorausgesetzt werden; doch ist andererseits auch von einigen Verdauungsenzymen bekannt, dass sie noch bei grösserem Alkoholgehalt der Verdauungsflüssigkeit eine Wirkung zeigen. Die folgende Versuchsreihe beantwortet diese Frage dahin, dass ein Alkoholgehalt von 5% die Proteolyse schwach hemmt, ein solcher von 10—20% schon erheblich behindert und 30% Alkoholzusatz die Proteolyse aufhebt.

Die Coagulate betrugen in Procenten des Coagulates im frischen Presssafte nach 20stündiger Verdauung in den einzelnen Proben:

Controle 14,8,
Alkohol 5% 26,3,
» 10 » 70,3,
» 20 » 85,0,
» 30 » . . . . . 100,0.

Weitaus das meiste Interesse bei einem Versuche zur Charakterisirung des Enzymes mussten aber die Ergebnisse der folgenden Versuchsreihen beanspruchen, bei denen der Einfluss von *Säuren* und *Alkalien* berücksichtigt wurde; die erhaltenen Resultate sind auch hier angegeben in Procenten des vor der Verdauung im frischen Presssafte erhaltenen Coagulates und waren alle mit Lösungen des nämlichen Trockenpresssaftes erhalten worden. Es braucht wohl nicht erwähnt zu werden, dass sämmtliche Proben vor der Coagulation neutralisirt und sodann mit wenigen Tropfen 1 proc. Essigsäure angesäuert im Wasserbade coagulirt wurden.

Versuch	Probe	%
Versuch I nach 18 stünd. Digestion:	Controle	32,1
	HCl 0,1 %	14,1
	HCl 0,5 »	57,6
	HCl 1,0 »	90,0.
Versuch II nach 17 stünd. Digestion:	Controle	38,1
	HCl 0,05 %	19,2
	HCl 0,1 »	13,8
	HCl 0,2 »	11,2.
Versuch III nach 18 stünd. Digestion:	Controle	31,6
	HCl 0,2 %	7,8
	HCl 0,3 »	21,2.
Versuch IV nach 18 stündiger Digestion mit 0,2 % HCl äquimolecularen Mengen von:	Essigsäure	5,0
	Schwefelsäure	8,0
	Phosphorsäure	13,6
	Metaphosphorsäure	13,0
	Controle	31,6.
Versuch V nach 16 stünd. Digestion:	Controle	37,4
	HCl 0,3 % (tot. 0,6 %)	65,4 [1]
	HCl 0,4 » (» 0,8 »)	84,5.
Versuch VI nach 16 stünd. Digestion:	Controle	37,4
	Borsäure 1 %	35,6
	Natriumborat neutral 1 %	24,7
	Borax 1 %	75,6.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass saure Reaction die Proteolyse begünstigt; das Optimum des Säurezusatzes wird

1) Durch Mischen von 10 ccm Saft und 10 ccm 0,6 resp. 0,8 proc. HCl.

geboten durch 0,2 % Salzsäure, Schwefelsäure in äquimolecularer Menge wirkt gleich günstig, Essigsäure sogar in höherem Grade.

Versuch V, bei dem trockener Presssaft in 0,2 % HCl gelöst wurde, soll eine fehlerhafte Anordnung A. Wroblewski's[1]) zur Anschauung bringen. Wroblewski glaubte, in seinen Untersuchungen »über den Hefepresssaft« auf Grund eines ebensolchen Versuches eine nachtheilige Wirkung der Salzsäure auf die Proteolyse feststellen zu müssen. Eine seiner Proben zwecks Carminfibrinverdauung war mit dem gleichen Volumen 0,56 proc. Salzsäure versetzt, so dass wohl eine 0,28 proc. Lösung entstand, aber die doppelte Menge der Säure in ihrer Wirkung auf das im gleichen Volumen Presssaft enthaltene Enzym zur Geltung kam. Er constatirte daher, analog dem vorliegenden Versuchsresultate eine nachtheilige Wirkung. Es wurde überdies auch bei einem Versuche mit Carminfibrin und 0,2 proc. Salzsäure ein den Versuchen II und III analoges Resultat erhalten.

Versuch VI ist insofern sehr instructiv, als er mit den Verbindungen des gleichen Elementes (Bor) die Wirkung der Säure, des Neutralsalzes und des basischen Salzes demonstrirt. Die hemmende Wirkung des letzteren steht im Einklang mit folgenden, unter Zusatz von Alkalien erhaltenen Resultaten; die Zahlen entsprechen ebenfalls dem Coagulatrest nach der Verdauung, ausgedrückt in Procenten des Coagulates vor der Verdauung (5,5 %).

Versuch I nach 20 stündiger Digestion:	Controle	22,6
	neutralisirt mit Soda (0,4 % nöthig) . .	40,4
	Soda 1 %	66,6[2]).
Versuch II nach 17 stünd. Digestion:	Controle	28,1
	neutralisirt mit Soda	43,0
	Soda 0,2 % . . .	59,2
	Soda 0,5 » . . .	72,3.
Versuch III nach 22 stünd. Digestion:	Controle	15,6
	neutralisirt m. KOH (3,7 ccm $^1/_{10}$ N KOH %.)	40,0
	KOH 0,1 % . . .	53,8
	KOH 0,5 » . . .	70,1.

1) Anz. d. Akad. d. Wiss. zu Krakau, Nov. 1898.

2) Die Alkalien wurden in der angegebenen Menge zu dem neutralisirten Presssafte zugesetzt.

Versuch IV nach 19 stünd. Digestion:	Controle	25,0
	neutralisirt m. NH_3	34,0
	NH_3 0,05% . . .	61,8
	NH_3 0,1% . . .	82,7.

Schon eine Neutralisation des stets schwach sauren Presssaftes bedingt eine Hemmung und noch mehr ein Zusatz der Alkalien von 0,1—0,2%. Ammoniak und Caliumhydroxyd entsprechen sich in ihrer Wirkung, Natriumcarbonat wirkt etwas weniger schädlich. Das proteolytische Enzym wird also in schwach saurer Lösung begünstigt, in neutraler oder schwach alkalischer gehemmt. Beyerinck[1] hat bei seinen Versuchen mit Hefeculturen auf verschieden reagirender Gelatine gerade entgegengesetzte Resultate erhalten. Doch ist dieser Gegensatz nur ein scheinbarer. An der Unzweideutigkeit der vorliegenden wird dadurch nichts geändert. Eine Erklärung ergibt sich aus dem weiter unten über die Beyerinck'sche Hypothese der Enzymbildung Gesagten.

Charakterisirung des proteolytischen Enzymes der Hefe.

Die letzten Versuche, zusammen mit mehreren früheren Beobachtungen, lassen es wünschenswerth erscheinen, die gefundenen Resultate im Vergleich mit den bei anderen Verdauungsfermenten schon bekannten zu einer Charakterisirung des proteolytischen Enzymes der Hefe zu verwerthen; gerade die Beeinflussung der Fermente durch Säuren und Alkalien ist ja stets wesentlich für die Charakterisirung derselben verwerthet worden.

Man unterscheidet erstens solche Enzyme, die in schwach saurer Lösung, bei einem Optimum von 0,2—0,4% Salzsäure ihre Wirkung am kräftigsten entfalten. Der typische Repräsentant dieser Gruppe, das Pepsin, wird durch die verdünntesten Lösungen der Alkalicarbonate schnell zerstört und auch bei Gegenwart von Salzen sehr gehindert[2]. Die Spaltung der Eiweisskörper schliesst mit der Bildung von Peptonen ab. Das

1) C. f. Bact. 1897, II. Abth. S. 521.

2) Neumeister, a. a. O. S. 140.

eiweissverdauende Enzym der Insectivoren (Drosera, Nepenthes etc.) schien nach den Untersuchungen A. Hansen's[1]) und vor ihm Darwin's mit Pepsin identisch zu sein, während neuere Untersuchungen von Vines[2]) nachweisen, dass es sich wenigstens in Bezug auf die Verdauungsproducte von diesem unterscheidet, da auch Leucin und Tyrosin neben viel Deuteroalbumose entsteht. Auch das betreffende Enzym der Pilze gehört dieser Gruppe angeschlossen; denn es wird das Enzym von Penicillium[3]) durch Säuren nicht geschädigt, das von Polyporus sulfureus[4]) begünstigt. Das proteolytische Enzym keimender Samen verdaut nach Green ebenfalls in saurer Lösung am besten, wobei wiederum eine verhältnissmässig grosse Menge von Albumosen nebst Pepton, Leucin und Tyrosin gebildet wird.

Diesen Enzymen, welche nach der Begünstigung ihrer Wirkung durch saure Reaction zu den peptischen zu rechnen sind, stehen die tryptischen gegenüber, deren Wirksamkeit in schwach alkalischer Lösung, namentlich bei 0,2—0,4% Soda gefördert wird. Das charakteristische animalische Ferment dieser Gruppe, das Trypsin, zerlegt die Hälfte der zuerst gebildeten Peptone (das Hemipepton) weiter in Amidosäuren etc. Ihm scheint das proteolytische Encym der Bacterien zu entsprechen; beide werden auch in ihrer Wirksamkeit durch Sättigung der Lösungen mit Salzen nur gehemmt, nicht völlig gehindert[5]). Das Papajotin, das Enzym des Milchsaftes von Carica Papaja, verdaut Eiweissstoffe ebenfalls bei neutraler oder schwach alkalischer Reaction am besten, vermag auch Peptone zum Theil in Amidosäuren etc. zu spalten; die Uebereinstimmung mit Trypsin ist aber keine vollständige, da nach Neumeister[6]) die ersten Zwischenproducte vor der Peptonisation andere sind als beim Trypsin. Der Milchsaft von Ficus Carica verdaut in schwach alkalischer, neutraler und schwach saurer Lösung

1) Hansen, Arbeiten a. d. bot. Institut zu Würzburg Bd. 3 Heft 2.
2) Annales of botany 1898, p. 545.
3) Hansen, Flora 1889, S. 88.
4) J. Hjort, Centralbl. f. Phys. Bd. 10 S. 192.
5) Neumeister, a. a. O. S. 76 u. 198.
6) Zeitschr. f. Biol. 1890, S. 57 und a. a. O. S. 107.

Eiweissstoffe gleich gut und vereinigt dadurch die Eigenschaften des Pepsins und Trypsins.

Pfeffer[1]) konnte also mit Recht darauf hinweisen, dass auch die vegetabilischen Organismen ungleichartige proteolytische Enzyme zu produciren scheinen.

Stellt man nun Vergleiche an zwischen den eben beschriebenen charakteristischen Merkmalen dieser zwei, auf Grund des optimalen Säure- oder Alkalizusatzes aufgestellten Gruppen und den Erfahrungen, welche die bisherigen Untersuchungen des proteolytischen Enzymes der Hefe zu Tage gefördert, so zeigt sich, dass wir in diesem ein ganz neuartig wirkendes Verdauungsferment kennen gelernt haben:

Das proteolytische Enzym der Hefe wirkt am kräftigsten bei saurer, ist gehemmt bei alkalischer Reaction; es entspricht in dieser Beziehung (aber auch nur theilweise, da Pepsin durch Alkalien zerstört wird) den peptischen Enzymen.

Die Hydratation der Eiweissstoffe ist hier aber nicht beendet mit der Peptonbildung, sondern tiefgreifender unter Entstehung von Amidosäuren, Xanthinkörpern, Tryptophan etc., sodass die Uebereinstimmung darin mit Trypsin eine grosse zu sein scheint. Eine Vereinigung dieser beiden Eigenschaften ist übrigens, wie oben bemerkt, bei diesen sauer wirkenden Enzymen des Pflanzenreiches sehr häufig, so dass Vines[2]) zu dem Schlusse kam, dass es »ein Charakteristicum aller pflanzlichen proteolytischen Enzyme zu sein scheine, immer, sei es bei alkalischer oder saurer Reaction, tryptische Verdauungsproducte zu liefern«.

Aber mit keiner der beiden Gruppen lässt sich das Verhalten des Hefeenzymes gegen Albumosen und Peptone in Einklang bringen, da nach beendeter Verdauung bei Pepsin die sämmtlichen Producte, bei Trypsin wenigstens die Hälfte, als Peptone erhalten werden, während hier schon intermediär neben sehr wenig Albumosen keine nachweisbaren Mengen von Peptonen auftreten und noch weniger in dem verdauten Presssafte

1) Pflanzenphysiologie, II. Aufl. Bd. 1 S. 512.

2) a. a. O. Resumé.

Albumosen oder Peptone gefunden werden können. Eine derartig vollständige Verdauung wurde bisher bei keinem Enzyme erhalten.

Versuche zur Isolirung des Enzymes.

In der achtfachen Menge absoluten Alkohols kann das proteolytische Enzym, zugleich mit dem Eiweiss, ausgefällt werden. Der Niederschlag beträgt 10—12 % des Saftes, er löst sich nur zum kleineren Theile wieder in Wasser und kann aus dieser Lösung wiederum mit der achtfachen Menge Alkohols ein Niederschlag erhalten werden, der nun ziemlich übereinstimmend 2 % des angewendeten Saftes beträgt. Soll das Enzym so lange seine Wirksamkeit bewahren, so muss der Niederschlag jedes Mal mit absolutem Alkohol mehrmals gewaschen und dadurch völlig entwässert, darauf möglichst schnell abgepresst, durch Abreiben im Mörser gepulvert und sogleich im Vacuumexsiccator getrocknet werden. Bei der nochmaligen Aufnahme mit Wasser bleibt wiederum ein kleiner Theil unlöslich. Die Möglichkeit, nach der Selbstverdauung dieses oder des ersten Niederschlages kleinere Mengen des Enzymes in relativ reinem Zustande zu isoliren, scheitert an der Widerstandsfähigkeit des Invertins, welches der Verdauung ebenso lange widersteht, als das proteolytische Enzym seine Wirksamkeit bewahrt, also ein bis zwei Wochen.

Eine Reihe von Vorversuchen zur Trennung des Invertins und Verdauungsenzymes liessen die betreffenden Methoden erfolglos erscheinen. So waren noch in Auszügen von Trockenpresssaft mittels 50proc. Alkohol proteolytisches Enzym und Invertin nachweisbar, als diese Auszüge mit absolutem Alkohol gefällt und der Niederschlag mit Wasser aufgenommen war. Fractionirte Behandlung mit Essigsäure führt ebenfalls nicht zum Ziele. Die Vernichtungstemperaturen der beiden Enzyme liegen auch zu nahe bei einander (nach A. Mayer[1]) 52° für Invertin), um für Beseitigung des einen ohne Schwächung des anderen anwendbar zu sein. Es wurde sogar der Versuch ge-

1) Lehre von den chem. Fermenten, Heidelberg 1882.

macht, den lebenden Hefezellen durch öfteres Auslaugen das Invertin zu entziehen, bis die Auszüge keine invertirenden Eigenschaften mehr aufwiesen. Doch besass auch der aus dieser Hefe gewonnene Presssaft noch starke Invertinwirkung neben der besonders starken proteolytischen Wirkung; der sehr hohe Eiweissgehalt von 7,6% war in 18 Stunden auf 1,7% gesunken. In der Lösung des zweiten Alkoholniederschlages wird durch Sättigung mit Ammonsulfat eine Fällung erzeugt, welche abfiltrirt und mit gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen, darauf wieder in Wasser gelöst, ebenfalls proteolytische und invertirende Eigenschaft besass. Es gelang bisher nur einmal, eine sehr geringe Menge einer gut verdauenden und nicht invertirenden hygroskopischen Substanz zu erhalten, als die Alkoholfällung mit der von Hammarsten zur Trennung des Labfermentes und Pepsins benützten fractionirten Bleiacetatfällung combinirt wurde. Das Verfahren war folgendes:

700 ccm Presssaft wurden im Vacuum auf ca. 200 ccm eingedampft und diese langsam unter Umrühren in eine Mischung von 1800 ccm 95 proc. Alkohols und 200 ccm Aethers gegossen. Der Niederschlag wurde sogleich abfiltrirt, zweimal mit absolutem Alkohol gewaschen, nach dem Abtropfen desselben in ein Leintuch gegeben und (ohne Filter) bei 150 Atmosphären abgepresst, sogleich in einer auf 37° erwärmten Reibschale zu einem trockenen Pulver verrieben und im Vacuumexsiccator aufbewahrt. Ausbeute 80 g. Am anderen Tage wurde das gelblichweisse leichte Pulver mit der fünffachen Menge Wassers angerieben, eine Stunde bei 37° aufgestellt und die Flüssigkeit sofort im Eisschrank abfiltrirt; nach Wiederholung dieses Verfahrens und dem Nachwaschen des Rückstandes mit Wasser resultirte eine grünlichgelbe Lösung, welche, im Vacuum concentrirt und wieder mit acht Theilen Alkohol und einem Theil Aether gefällt, einen reichlichen Niederschlag gab; nur war es dieses Mal nöthig, sechsbis achtmal mit absolutem Alkohol nachzuwaschen, um statt des sonst zähen hygroskopischen ein sprödes, körniges Präparat zu erhalten, welches, abgepresst, getrocknet und darauf verrieben, 14 g eines weissen lockeren Pulvers darstellte. Es löst sich in

Wasser zum grössten Theil wieder auf. Diese Lösung wurde in vier Fractionen mit neutraler Bleiacetatlösung gefällt, die Niederschläge gewaschen und einzeln in viel Wasser aufgeschlemmt, um den Einfluss der nun frei werdenden Essigsäure möglichst zu mildern, darauf mit Schwefelwasserstoff zerlegt und die Filtrate durch Lufteinleiten vom Schwefelwasserstoff befreit. Die von dem geringen Niederschlag IV so erhaltene Lösung verdaute Fibrin, ohne Rohrzucker zu invertiren, die anderen drei Niederschläge aber enthielten ebenso wenig, wie bei früheren und späteren Versuchen alle Fällungen, das proteolytische oder invertirende Enzym allein, sondern stets gemengt.

Filtrat IV wurde also im Vacuum concentrirt, mit der zehnfachen Menge absoluten Alkohols gefällt, die geringe äusserst hygroskopische Fällung durch ein dichtes Filter abgesaugt, aus dem abgepressten und getrockneten Filter mit wenig destillirtem Wasser das Enzym ausgezogen und im Vacuum bei 37—40° zur Trockne gebracht. So wurde ca. 0,1 g einer zähen hygroskopischen gelben Substanz gewonnen.

Ein kleiner Theil davon, in 5 ccm Wasser gelöst, brachte 0,73 g feuchtes Fibrin (= 0,226 trockenes), welches mit der Enzymlösung einen dicken Brei bildete, nach 16 Stunden in Lösung. Die Ränder der Fibrinflocken waren schon nach drei Stunden deutlich angegriffen. Die Verdauungsflüssigkeit blieb aber milchig trübe und ergab beim Coaguliren nach fünf Tagen noch 0,127 Coagulat, so dass 50% obigen Fibrinquantums von der minimalen Enzymmenge verdaut waren. Ausserdem ergab eine quantitative Bestimmung in 0,500 Rohrzucker + 5 ccm Wasser und 0,5 ccm der gleich starken Enzymlösung nach 24 Stunden bei 37° nur 0,018 Invertzucker.

Die Substanz stellte also das proteolytische Enzym mit einer verschwindend geringen Beimengung von Invertin dar und gab folgende Reactionen:

Gerbsäure	kaum erkennbare Trübung,
Phosphorwolframsäure . .	kaum erkennbare Opalescenz,
Ammoniummolybdat . . .	deutliche Opalescenz, beim Erhitzen erst gelbgrüne Lösung, dann ebensolche Trübung,

Salpetersäure	farblos klar,
Jodjodkalium	keine Reaction,
Quecksilberjodidjodkalium .	keine Reaction,
Biuretreaction	negativ,
Millons-Reaction	negativ,
$HgCl_2$ (5 %)	starke Opalescenz,
Bleiacetat	weisse undurchsichtige Fällung,
Mercurinitrat	weisse undurchsichtige Fällung,
Aetheralkohol	undurchsichtige Trübung,
Erhitzen	Trübung und dann deutlich flockiges Coagulat.

Es war also eine beim Erhitzen noch gerinnende, nur mehr mit Alkohol, Bleiacetat, Mercurichlorid, Mercurinitrat und Sättigen mit Ammonsulfat (siehe oben) fällbare Substanz, welche keine Millon'sche und keine Biuretreaction mehr gab, verdaute und nicht invertirte.

In drei übereinstimmenden Versuchen wurde die concentrirte und kräftig verdauende Lösung des zweiten Alkoholniederschlages in Pergamentpapier von 0,15 mm Dicke der zwei- bis dreitägigen Dialyse gegen destillirtes Wasser und einmal gegen 5 % Salpeterlösung unterworfen. Das Dialysat invertirte Rohrzucker immer stark, ohne proteolytische Eigenschaft gegen Fibrin oder Thymolgelatine zu besitzen, so dass dieser Versuch zu gleicher Zeit ein Beweis ist für die Dialysirbarkeit des Invertins und dafür, dass das proteolytische Enzym durch Pergamentpapier nicht dialysirt.

Im Gegensatze dazu fand Beyerinck[1]), dass »das ‚Hefetrypsin‘ durch Agarplatten und Pergamentpapier sehr leicht diffundire und im Substrate sich ungefähr mit der Geschwindigkeit der reinen Peptone fortbewegt«. Eine Erklärung dieser entgegengesetzten Resultate zu geben, ist ohne weiteres nicht möglich, umsomehr da Beyerinck keine näheren Angaben über die Versuchsanordnung gemacht hat.

---

1) a. a. O.

Unter welchen Bedingungen bildet sich das Enzym bezw. tritt es in Wirkung?

Die Beantwortung dieser Frage wurde, wie eingangs erwähnt, schon von verschiedenen Forschern versucht und zeigte, dass deren Ansichten durchaus nicht übereinstimmen.

Besonders eingehende Versuche hat H. Will in der schon öfter citirten Abhandlung veröffentlicht und zugleich eine Anschauung geäussert, welcher auf Grund der bei den vorliegenden Arbeiten gesammelten Erfahrungen nicht beigepflichtet werden kann. Die Widerlegung seiner Anschauungen lässt sich am besten an der Hand der Resultate durchführen, welche Will mit grosser Sorgfalt aus sehr zahlreichen Versuchen für seine Theorie gesammelt hat, die deshalb auch zunächst näher dargelegt werden sollen

Will machte seine Studien anfangs an Stichculturen in 10 proc. Bierwürzegelatine und dehnte die Versuche auf möglichst zahlreiche Saccharomycesarten aus. Bei 20° C. trat eine Verflüssigung innerhalb 18—80 Tagen, bei 13° innerhalb 45—240 Tagen ein und zwar in der Regel im Stichcanal beginnend. Eine Zusammenstellung seiner Versuche führte zu dem Ergebniss, dass allgemein die schneller verflüssigenden Arten (Mycoderma- und Anomalusarten) auch sauerstoffbedürftigere sind. Bei späteren Versuchen hat Will die Zeit bis zum Beginn der Verflüssigung dadurch abgekürzt, dass er eine innige Mischung der zu verimpfenden Saccharomycesarten mit der durch schwaches Erwärmen flüssig gemachten Bierwürzegelatine bewerkstelligte. So sah er in 7—55 Tagen die Proteolyse beginnen und zwar war diese Zeitdauer ebenfalls proportional dem Sauerstoffbedürfniss.

Die Vermehrung war an den oberflächlich gelegenen Schichten am stärksten, die Breite dieser Schichten variirte je nach dem Sauerstoffbedürfniss der Hefearten.

Die Verflüssigung begann unmittelbar unterhalb der Zone des stärksten Wachsthums, nach abwärts fortschreitend. Die Verflüssigungszone zeigte ausschliesslich oder am stärksten die Gährungserscheinungen, am geringsten eine Vermehrung, so dass, wenn die oberste Schichte fest blieb, in der unteren schneller verflüssigten in der Regel nur ein sehr geringer Hefeabsatz erkennbar war.

Die oberste, dicht mit Hefezellen durchsetzte Wachsthumszone wurde von unten her sehr langsam verflüssigt, ebenso langsam von aus en nach innen, wenn sie untersank.

Bei Zerklüftung der Gelatine durch Gährungserscheinungen waren entweder die Zonen um die Tiefe der Spalten nach abwärts verschoben, oder es trat eine Verflüssigung überhaupt nicht ein.

Auf Grund dieser Ergebnisse kam Will zu dem Schlusse, dass die Luft direct oder indirect bei der Proteolyse durch die Hefen eine Rolle spielt und zwar dadurch, dass ihre Gegenwart der Bildung eines proteolytischen Enzymes hinderlich ist oder gebildetes wieder zerstört. Er sagt ferner: Soviel sich bis jetzt übersehen lässt, scheint die Verflüssigung der Gelatine eine Function nicht langsam absterbender und sich auflösender, sondern

normaler Zellen zu sein, hervorgerufen durch Mangel an Nahrung und zwar nicht nur Mangel an gelöster Substanz überhaupt, speciell stickstoffhaltiger, sondern auch an Sauerstoff.

Die hienach vorhandenen Möglichkeiten, dass die Gegenwart von Sauerstoff erstens das proteolytische Enzym zerstört, zweitens der Bildung eines solchen hinderlich wäre, oder drittens dessen Ausscheidung hintanhält (resp. umgekehrt, dass Mangel an Sauerstoff die Ausscheidung auslöst), sollen im Folgenden erörtert werden. Eine weitere Annahme, die Beyerinck's, dass das Enzym nur aus Hefezellen stammt, welche aus Mangel an Sauerstoff zu Grunde gegangen sind, überhaupt ein Zusammenhang zwischen todten Zellen und der Proteolyse, wird von Will bestritten. Er hält die abgestorbenen Zellen nur für eine ständige Begleiterscheinung.

Dass die erste Erklärung nicht zutreffend ist, ja Sauerstoff auf die Proteolyse selbst eher begünstigend einwirkt, zeigt die Tabelle XVII.

Um die zweite Möglichkeit festzustellen, wurden in 80 Kolle-schen Schaalen auf Bierwürzeagar Oberflächenculturen angelegt mit Stamm 24, einer Reincultur untergähriger Bierhefe aus der wissenschaftlichen Station für Brauerei in München; die zum Impfen verwendete Cultur war ebenfalls schon vorher auf zwei Kolle'schen Schaalen herangezüchtet worden. Nach 48 Stunden wurden die ziemlich reichlich gewachsenen Culturen mittels eines Platinspatels abgehoben und 55 g einer teigartigen, gelblich-weissen, sauer reagirenden Masse gewonnen, welche, sogleich mit 65 g Quarzsand und 10 g Kieselguhr verrieben, beim Auspressen 22 ccm eines deutlich sauer reagirenden, klaren, gelbbraunen Saftes ergab. Der Eiweissgehalt betrug nur 2,47 % (wohl in Folge der sauren Reaction); es wurden 5 ccm bei 37° im Thermostaten aufgestellt, eine Probe über Thymolgelatine geschichtet und eine Probe mit Carminfibrin versetzt. Nach 24 Stunden war im Presssaft überhaupt kein Coagulat mehr zu erhalten, das Carminfibrin war gelöst, ebenso von der Gelatine nach 24 Stunden das gleiche Volumen, nach 48 Stunden das dreifache Volumen des Presssaftes in Lösung gegangen. Diese, doch sicher im Vollgenuss des Sauerstoffes und ohne Mangel an

diffusibler Nahrung gezüchtete und möglichst jung und kräftig eingeerntete Hefe enthielt also reichliches und kräftig wirkendes Verdauungsenzym oder, was nach weiter unten folgenden Darlegungen das Wahrscheinlichere ist, dessen Zymogen. Sie lieferte zugleich den Beweis, dass es in einer der beiden Formen auch in dieser Periode unter den günstigsten Umständen und ohne äusseren Anlass in den Hefezellen enthalten ist.

Ausserdem können, wie früher erwähnt, aus frischer Hefe vom jedem Wachsthumsstadium Leucin und andere Spaltungsproducte des Eiweisses erhalten werden, so dass schon Schützenberger auf »eine continuirlich wirkende Ursache« dieser Spaltung hinweisen konnte, »welche bei der Selbstverdauung der Hefe unter günstigeren Bedingungen nur gesteigert ist«. Auch sind die Eiweissderivate in frischen Hefezellen im gleichen Verhältniss auf Basen und Amidosäuren vertheilt wie in dem der völligen Verdauung unterworfenen Presssafte[1]). Proteolytisches Enzym oder vielmehr dessen Zymogen ist also unter allen Bedingungen in den Hefezellen vorhanden und in continuirlicher, wie wir annehmen dürfen, sehr gemässigter Wirkung, so dass ein Einfluss des Sauerstoffmangels auf die Bildung des Enzymes höchstens insofern anzunehmen ist, als unter den dadurch bedingten pathologischen Vorgängen intracellulär Enzym in grösserer Menge aus einem Zymogen (s. unten) gebildet wird, ohne aber extracellulär zunächst in Wirkung kommen zu können.

Was schliesslich die dritte Möglichkeit, die Verhinderung resp. Begünstigung einer Ausscheidung desselben betrifft, so sprechen vor Allem die Erfahrungen dafür, dass die lebenden Hefezellen auch bei Mangel an diffusibler Nahrung, wodurch doch gewöhnlich die Secretion ausgelöst werden kann, gar kein proteolytisches Enzym secerniren: Die Zellen können nur solche Eiweisskörper verwenden, welche in das Innere der Zellen gelangen; ausserhalb derselben in der Lösung vorhandene colloidale Eiweisskörper sind für das Enzym der normalen Hefezellen unerreichbar.

1) Siehe Tabelle No. VI.

Auch hiezu existiren schon Beobachtungen von Thénard und Pasteur, dahingehend, dass Hefe bei Zusatz von Eiereiweiss als einzige Stickstoffquelle Zuckerlösung nicht zu vergähren vermag, also auch Vermehrung und Entwickelung der Hefezellen nicht stattfindet. Mayer's[1]) eingehende Versuche bewiesen ebenfalls, dass die verschiedenartigsten Proteïnstoffe fast nur in derselben Proportion zur Hefeernährung sich eignen, als sie durch Pergamentpapier diffundiren, und dass z. B. mit Albumin oder Caseïn ganz negative Resultate erhalten wurden. Es wäre ein sonderbarer und ohne Beispiel dastehender Fall, dass ein Pflanzenorganismus bei Gegenwart von colloidalen Eiweissstoffen als einzige Stickstoffquelle kein Verdauungsenzym auszuscheiden vermag, durch einfachen Sauerstoffentzug aber, auch bei Gegenwart von diffusibler Stickstoffnahrung dazu veranlasst würde. Will muss desshalb auch in gezwungener Weise als Zweck der Verflüssigung annehmen[2]), dass das Nährsubstrat der Diffusion des Sauerstoffes zugänglich gemacht werden soll.

Es ist ferner nach mehreren zu diesem Zwecke angestellten Versuchen beim wiederholten Waschen und Auslaugen lebender Hefezellen mit destillirtem Wasser ein proteolytisches Enzym nie zu erhalten, während der Auszug energisch invertirende Wirkung besitzt; dabei sind die unteren Zellen bei 12stündigem Stehen bis zum Absetzen sicher ohne Sauerstoff, da, wie unten besprochen werden soll, Wasser durch lebende Hefezellen leicht völlig sauerstofffrei wird. Der im vorigen Abschnitt erwähnte Versuch einer Dialyse von invertirender und verdauender Enzymlösung stimmt mit diesen Beobachtungen überein. Invertin wird auch im Waschwasser gesunder Hefe gefunden, ist von dieser secernirt als verhältnissmässig leicht diffusible Substanz; das proteolytische Enzym ist nicht dialysirbar, kann also von normalen oder nur hungernden Zellen nicht secernirt werden.

Die Hefezellen stehen übrigens nicht vereinzelt da mit ihrer Eigenschaft, das reichlich in ihnen in irgend einer Form

1) Gährungschemie S. 129.

2) a. a. O. S. 182.

enthaltene, also wohl für eine intracelluläre Wirkung bestimmte proteolytische Enzym nicht secerniren zu können. Denn es ist uns gelungen, auch in solchen Bacterienarten ein proteolytisches Enzym zu constatiren, bei welchen durch ihr Verhalten in der Cultur die Gegenwart desselben bisher nicht nachgewiesen werden konnte. In den zu anderen Zwecken nach der für die Hefe benützten Methode hergestellten Presssäften aus Massenculturen von Tuberkel- und Typhusbacillen war das Stattfinden einer Proteolyse unverkennbar. Die betreffenden Resultate mögen hier noch angefügt sein:

Tabelle XIX.

Coagulat in Procenten des Presssaftes aus Tuberkelbacillen				
frisch		nach Digestion bei 37°		
		nach 2 Wochen	nach 4 Wochen	nach 7 Wochen
I	0,86	0,39	—	—
II	0,54	—	0,43	—
III	0,95	—	—	0,75

Bei Versuch III wurde auch der Stickstoff des Filtrates nach dem Coaguliren bestimmt und vor der Digestion 0,297 % Stickstoff, nach derselben 0,455 % gefunden. Die grössere Abnahme des Coagulates im Versuch I erklärt sich wohl dadurch, dass hier der Presssaft nur durch Papier, nicht durch Kieselguhrkerze filtrirt war, während in Versuch II und III die Kieselguhrfiltration die Menge des Enzyms oder derjenigen Stöffe, welche der Enzymwirkung zugänglich sind, verminderte.

Das Plasmin aus Typhusbacillen enthielt an coagulirbarer Substanz vor der Digestion 0,26 %, nach achtwöchentlicher Digestion bei 37° 0,14 %, liess also ebenfalls eine Abnahme erkennen. Selbstverständlich fand die Digestion unter Chloroformzusatz statt.

Ist nach diesen Ausführungen eine nachtheilige Beeinflussung der Ausscheidung des Enzymes oder eine Zerstörung des gebildeten Enzymes durch Sauerstoff nicht möglich, so bleibt für die Erklärung der Versuchsergebnisse Will's nur die Ansicht Beyerinck's übrig, welcher diese Erscheinungen als einen necrobiotischen Vorgang, als eine Folge des Absterbens der

Hefe aufgefasst haben will. Er glaubt auch, dass das Absterben auf ganz bestimmte Weise stattfinden müsse.

Soll die Frage in dem Sinne entschieden werden, dass das Enzym aus abgestorbenen Zellen stammt, so ist vor Allem zu erörtern, ob die Versuchsanordnung Will's das Absterben der Hefe, und zwar kräftiger Hefe, gerade am Orte der Enzymwirkung zu bewerkstelligen vermag. Eine Wirkung des Sauerstoffabschlusses ist ja bei den Versuchen unverkennbar, am deutlichsten dort, wo der vorhandene Vorrath von Sauerstoff am schnellsten aufgebraucht ward. Es ist nun eine alte Erfahrung, dass Hefe ausserordentlich begierig Sauerstoff absorbirt; konnte doch Schützenberger[1]) auf Grund seiner Versuche die gelegentliche Bemerkung machen, dass völlig sauerstofffreies Wasser am besten zu erhalten ist durch Verrühren von 1 l Wasser mit wenigen Grammen frischer teigartiger Hefe und Stehenlassen der Mischung während ein paar Stunden. Ebenso gelang es ihm, Oxyhämoglobin seines Sauerstoffs schon dadurch zu berauben und arterielles Blut in venöses umzuwandeln, dass er dieses in einem Capillarnetz (also durch eine Membran isolirt) durch Hefebrei bei Körpertemperatur leitete. Bei rascher Entwicklung und Zellvermehrung muss die Sauerstoffabsorption und der Process der inneren Verbrennung, der Respiration, mit besonderer Lebhaftigkeit in Erscheinung treten. Diese Annahme wird bestätigt durch die Erfahrung, dass umgekehrt reichliche Luftzufuhr die Vermehrung günstig beeinflusst. Bei Abschluss von Sauerstoff kann sich Hefe, allerdings etwas weniger stark, vermehren und normal entwickeln, wenn ihr die dann unerlässliche vergährungsfähige Substanz zu Gebote steht, und die nun eintretenden Spaltungsvorgänge als Ersatz für die respiratorische Thätigkeit gelten. Auch Pfeffer[2]) zählt die Hefepilze zu denjenigen Organismen, welche nur mit Hilfe der Gährthätigkeit für die Anaërobiose befähigt sind. Fehlen also beide der wichtigsten Lebensbedingungen, Sauerstoff und Zucker, welche sich gegenseitig vertreten und allein für sich den ihnen angepassten, facultativ anaëroben Hefepilzen als Quelle der Lebensenergie dienen können, dann muss die Hefe durch Ersticken zu Grunde gehen.

Dieser Fall trat in Will's Versuchen ein und das dann frei werdende proteolytische Enzym bewerkstelligte die Verflüssigung der Gelatine. Versuche H. Buchner's und R. Rapp's[3]) zeigen nämlich, wie Zucker in Gelatine sehr leicht und ausgiebig zu diffundiren vermag, so dass Hefe, welche durch zwei dünne zuckerfreie Gelatineschichten von der zuckerhaltigen getrennt war, deren Zucker mit der gleichen Intensität vergohr, wie in einer direct auf der Zuckergelatine gezüchteten Controlcultur. Will lässt einen eventuellen Mangel an Zucker ausser Acht. Es fehlte aber sicher den Hefezellen derjenigen Zone, in welcher die Verflüssigung begann, an Sauerstoff und Zucker. Zum Theil war beides von den Zellen dieser Zone verbraucht, die nach Will gleich Anfangs bei verhältnissmässig geringer Vermehrung auch am stärksten Gährungserscheinungen zeigte, zum grossen Theil aber

1) a. a. O. S. 96.

2) Pflanzenphysiologie, II. Aufl. Bd. 1 S. 538.

3) Zeitschr. f. Biol.

von den lebhaft wachsenden, sich vermehrenden und in voller Gährthätigkeit befindlichen Zellen der obersten Zone auch den nächst unteren entzogen, ohne dass aus grösserer Tiefe wohl genügend nachdiffundirte. Eine solche Wirkung ist nur dann möglich, wenn die Zellen der obersten Zone sich bedeutend vermehrt haben und die jungen, kräftigen, viel zahlreicheren Zellen Zucker und Sauerstoff ihrer Zone und der benachbarten unteren benöthigten. Ebenso absorbiren sie den Sauerstoff der Luft und schneiden die unteren Schichten davon ab. Will's folgende Beobachtung stimmt völlig zu dieser Deutung: »Bei Beginn der Verflüssigung wird die Unterseite der Zone des stärksten Wachsthums, doch in geringer Breite sehr weich; hier finden sich reichlich todte Zellen, die in der Regel noch dicht mit Plasma erfüllt sind, also keinesfalls durch ein Hunger- und Auflösungsstadium hindurchgegangen sind. Es handelt sich jedenfalls um rasch in ihrer Vollkraft abgestorbene Zellen.« Will nimmt selbst an, dass sie in Folge von Kohlensäureansammlung oder Luftmangel zu Grunde gegangen seien, ohne dabei des Zuckers zu gedenken, der einen solchen Vorgang für gewöhnlich (in den untersten Schichten auch hier) hintanhält.

Bei der eben erörterten Annahme ist es leicht erklärlich, dass die Verflüssigung in der unmittelbar unter der oberflächlichen Zone gelegenen Region beginnen musste, da diese am ehesten ausgesogen ist, während die wenigen Zellen am unteren Ende des Reagensrohres länger an dem Vorrath von Zucker (weniger wohl Sauerstoff) zehren. Beim Fortschreiten der Verflüssigung nach unten werden sie neben den unteren Zellen der obersten Schicht den Theil der verhältnissmässig zahlreichen lebenden Zellen repräsentiren, welchen Will als für seine Hypothese bedeutungsvoll hervorhebt.

Es besteht in der That die Möglichkeit, sämmtliche Resultate aus Will's Versuchen in ungezwungener Weise auch mit Beyerinck's Ansicht, welcher ich zum grössten Theil beipflichte, in Einklang zu bringen: Das nur für intercelluläre Wirkung bestimmte proteolytische Enzym wird durch normale Zellen nicht secernirt, sondern dessen Freiwerden ist nur möglich nach vorhergehendem Absterben der Zellen und dieses wird in unserem Falle in dem für die proteolytischen Erscheinungen nöthigen Grade nicht durch Verhungern derselben, sondern durch Ersticken in Folge eines Versiegens der Energiequellen, des Sauerstoffs und Zuckervorrathes, bedingt.

Unter der ersten pathologischen Bedingung im Hungerzustande tritt zunächst ein Abbau der Eiweissstoffe ein, dessen Ursache

nicht in intramolecularer Athmung, sondern sicher ebenfalls in der Wirkung des proteolytischen Enzymes zu suchen ist, da die Zersetzungsproducte den durch Einwirkung des Enzymes entstehenden qualitativ und quantitativ entsprechen.[1]) Eine solche Selbstverdauung, in der Erscheinung vergleichbar dem Abmagern des hungernden thierischen Organismus und in den Hefezellen ebenfalls mikroskopisch controlirbar durch das Grösserwerden der Vacuolen auf Kosten des Plasmas, kann ziemlich weit fortschreiten, ohne das Leben der Hefezellen aufzuheben. Die so geschwächten Zellen erholen sich dann, unter günstige Bedingungen gebracht, bald bis zur völligen Activität. Der ganze Vorgang ist chemisch nur nachweisbar durch die nach aussen getretenen Verdauungsproducte und Abnahme des Eiweissgehaltes der Zellen.

Jeder äussere Factor, welcher eine Schädigung der Lebensenergie der Hefezellen bedingt, hat auch eine intracelluläre Bildung resp. Vermehrung des proteolytischen Enzymes der Hefe zur Folge. Darin dürfte auch die Erklärung für Beyerinck's S. 149 citirten Versuch zu suchen sein, in welchem er daraus auf eine völlig tryptische Natur des Hefeenzymes schloss, dass Hefe auf alkalischer Gelatine (= 0,2% $Na_2 CO_3$) schneller eine Verflüssigung herbeiführte als auf sauerer (= 0,2 H Cl%). Die Alkalinität wirkte zwar schädigend auf die Wirkung des Enzymes, das nach den vorliegenden Untersuchungen durch alkalische Reaction gehemmt, wenn auch nicht vernichtet wird, aber begünstigend auf die Menge des freiwerdenden Enzymes und zwar dadurch, dass die Entwickelung der Hefezellen auf alkalischer Gelatine, wie man annehmen darf, bedeutend gehemmt ist, und mehr Zellen und diese in kürzerer Zeit zu Grunde gehen; die alkalische Reaction in dem angegebenen Grade wird überdies bald durch den Hefestoffwechsel, besonders wenn die Proteolyse beginnt, in eine saure, für die Wirkung nunmehr günstige umgewandelt sein. Auf mässig saurer Gelatine gedeiht Hefe sehr gut und bewirkte in Folge dessen ebensowenig eine Verflüssigung wie normale

1) s. Tabelle VI.

Oberflächenculturen der meisten Hefearten; allenfalls aus abgestorbenen alten Zellen stammendes spärliches Enzym kann begreiflicher Weise durch die Acidität, die in Folge des Hefewachsthums über das vorhandene eben noch zulässige Maass gesteigert ist, bedeutend gehemmt werden.

Ein ganz ähnlicher pathologischer Zustand mit den gleichen Folgen, wie sie die Will'sche Versuchsanordnung bedingt, lässt sich herbeiführen, wenn wir in einem geräumigen Stöpselglase zu teigartiger Hefe einige Tropfen Chloroform geben und nach dem Verschlusse im Glase verdunsten lassen. Die Masse geräth bald in Folge intracellulärer Vergährung des Glykogens durch Zymase in lebhaftes Schäumen, wird nach wenigen Stunden syrupartig, dann dünnflüssig und stellt nach mehrtägigem Stehen bei 37° eine dunkelbraune Flüssigkeit mit voluminösem, weissem, fast stickstofffreiem Bodensatz dar, welcher in einem Falle 21 % der Hefetrockensubstanz betrug und nur noch aus Cellulose bestehen dürfte. Man kann annehmen, dass mit dem Beginn der Gährung, welche bei 27° ca. einen Tag dauerte, die betreffenden Zellen durch Chloroformwirkung abgestorben sind und zu gleicher Zeit auch die Verdauung einsetzt.

Das Zerreiben der Hefezellen mit Quarzsand wäre nach Beyerinck als jenen Todesarten gleichwerthig zu erachten. Er bemerkt nämlich in seiner wiederholt citirten Abhandlung, dass das Absterben der Hefe auf eine bestimmte Weise stattfinden müsse (siehe S. 47), wenn die Proteolyse deutlich in Erscheinung treten solle. In negativem Sinne trifft dies zu bei sehr langsam, z. B. aus Altersschwäche absterbenden Zellen, die, wie schon erwähnt, sehr geringe oder keine Verflüssigung mehr hervorrufen.

Zur Stütze obiger Ansicht bemerkt Beyerinck, dass in frischer Hefe, welche durch Einwerfen in Alkohol plötzlich getödtet wurde, das Verdauungsenzym ebenso sicher verloren sei als bei den gleichen Versuchen mit Pankreasdrüse. Abgesehen davon, dass z. B. nach Kühne[1]) Alkohol eine Spaltung des Trypsinogens und Auftreten des Trypsins verursacht, so konnten

1) cit. Gamgee, Chemie der Verdauung 1897, S. 231.

auch diese Resultate bei einer Nachprüfung des Versuches nicht bestätigt werden. Frische Hefe wurde mit dem doppelten Gewichte absoluten Alkohols verrührt, die Mischung blieb eine Stunde stehen, dann wurde die Hefe durch starkes Abpressen und Trocknen bei 37° von dem Alkohol befreit. Als sie darauf mit der fünffachen Menge Chloroformwassers bei 37° aufgestellt wurde, war eine Verdauung allerdings erst einige Tage später als sonst durch Bräunung der Flüssigkeit bemerkbar, trat aber dann (auch nach der Stickstoffbestimmung zu schliessen) fast im selben Grade wie sonst ein. Ein Theil, als Controlprobe aufgekocht, blieb unverdaut. Durch Verreiben der mit Alkohol getödteten und getrockneten Hefe gelang es allerdings nicht, unter Wasserzusatz einen wirksamen Presssaft zu erhalten. Da, wie aus den Versuchen auf Seite 39 zur Reindarstellung des Enzymes ersichtlich, das Enzym dem Alkoholniederschlage durch Wasser wieder entzogen werden kann, so deutet das Ergebniss dieses Versuches darauf hin, dass hier der Alkoholniederschlag nicht Enzym, sondern das complicirter zusammengesetzte Zymogen enthielt. Die Auspressmethode wäre dann unzureichend für eine Extraction des durch Alkohol denaturirten Zymogens gewesen. Bei dem Chloroformwasser-Versuche müsste man annehmen, dass das Zymogen allmählich unter reichlichem Wasserzutritt und begünstigt durch die saure Reaction in Enzym übergeht.

Aus Salkowski's Versuchen geht überdiess hervor, dass bei frischer Hefe, welche in Chloroformwasser vertheilt wurde und so jedenfalls fast in gleicher Zeit[1]) wie durch Alkohol abgetödtet war, die Selbstverdauung stark in Erscheinung trat.

So würde sich auch das Fehlen des Enzymes in Beyerinck's Versuch erklären lassen durch die Annahme einer denaturirenden Einwirkung des Alkohols auf ein Zymogen.

Es ist jedoch vollkommen zutreffend, wenn er die Todesart der Hefe als wichtig für die Stärke der beobachteten Verdauung

1) Ein Controlversuch zeigte, dass Hefe, in Chloroformwasser geschüttelt, noch lebensfähig war, als sie nach einer Minute auf Bierwürze übergeimpft wurde, abgetödtet aber, als dies nach drei Minuten geschah, während mit Alkohol und Hefe nach einer Minute schon die Bierwürze steril blieb.

hervorhebt. Der Tod durch Ersticken, sei es in Folge Sauerstoff- und zugleich Zuckermangels oder in der Chloroformatmosphäre, scheint diejenigen pathologischen Zustände in den eiweissreichen, noch kräftigen Zellen zu bedingen, welche die ausgiebigste Bildung von Enzym zur Folge haben.

Nach manchen Analogien mit anderen, in saurer Lösung wirksamen pflanzlichen und thierischen Verdauungsenzymen darf man folgern, dass bei allen diesen krankhaften Erscheinungen die Bildung des proteolytischen Enzymes dadurch eingeleitet wird, dass zunächst organische und unorganische Säuren oder saure Salze die Reaction des Hefeplasmas beeinflussen und weiterhin eine Umwandlung des Zymogens in Enzym verursachen. Ein Versuch, der diese Annahme beweisen sollte, gab insofern nicht das erwartete Resultat, als ein unter Zusatz von Magnesiumoxyd zum Quarzsand und Kieselguhr hergestellter, alkalisch reagirender Presssaft deutliche, wenn auch natürlich gehemmte proteolytische Wirkung zeigte, wobei andrerseits die Möglichkeit besteht, dass beim Zerreissen der Zellen der saure Zellsaft zunächst mit dem Plasma in Berührung kam, bevor er durch das Magnesiumoxyd neutralisirt wurde.

Das beim Herstellen des Hefepresssaftes nöthige Zerreiben bedingt eine Mischung des sauren Zellsaftes mit dem alkalischen Plasma und in Folge dessen die Abspaltung und die besonders starke Anhäufung des proteolytischen Enzymes in dem beschriebenen Producte.

Dass die Art der Abtödtung übrigens auch bei anderen Zellen für die Menge des in Erscheinung tretenden Enzymes wichtig ist, beweisen uns Versuche, in denen wir die Organe von Hunden, Rindern, Kälbern und Pferden der Pressmethode unterwarfen und den erhaltenen Presssaft der Selbstverdauung bei 37° C. unter Chloroformwasser überliessen.

Durch die Versuche Salkowski's[1] über die Autodigestion der Organe ist es bekannt, dass man eine ganz erhebliche Selbstverdauung nachweisen kann, wenn man den fein zerkleinerten Brei [illegible] der Organe längere Zeit bei 37°—40° mit Chloro-

1) Zeitschr. f. klin. Med. Suppl. 17.

formwasser digerirt. Wir erwarteten mit unserer Methode mindestens die gleichen, wenn nicht höhere Werthe, wie bei Anwendung des Salkowski'schen Verfahrens zu erhalten, sahen uns aber durch die Ergebnisse der Analysen enttäuscht.

Bei den Versuchen wurde die Menge des zugesetzten Quarzsandes und Kieselguhrs variirt um die anfänglich erhaltene geringe Ausbeute an Saft zu steigern. Auch wurde in einem Falle etwas Wasser zugefügt.

Versuch I. 200 g Hundeleber wird zerkleinert, mit 800 g Quarzsand und 40 g Kieselguhr verrieben und unter 50 ccm Wasserzusatz zweimal gepresst. Ausbeute: 50 ccm eines trüben, schwach alkalisch reagirenden, roth gefärbten Saftes, der in der Hitze coagulirt.

20 ccm sogleich coagulirt ergaben 0,703 g Coagulat,
nach zwei Tagen bei 37° . . . 0,665 » »
Abnahme des Coagulates = 6%.

Versuch II. 400 g Kalbsleber mit 400 g Quarzsand und 50 g Kieselguhr verrieben, gepresst. Ausbeute: 40 ccm Saft.

15 ccm sogleich coagulirt ergaben 1,1905 g Coagulat,
15 » drei Tage bei 37° . . . 0,945 » »
Abnahme des Coagulates = 20,6%.

Versuch III. 250 g Rindsleber wie in Versuch II behandelt.

20 ccm sogleich coagulirt ergaben 0,496 g Coagulat,
20 » fünf Tage bei 37° (neutral) 0,472 » »
Abnahme des Coagulates = 4,9%.

Versuch IV. 250 g Hundeleber wie in Versuch II u. III behandelt.

20 ccm sogleich coagulirt ergaben 0,4192 g Coagulat,
20 » nach 28 Tagen bei 37° . 0,4250 g »

Die Resultate waren also jedenfalls höchst schwankende, z. Th. völlig negative. Ebenso fielen Versuche aus, in welchen die aus Gehirn, Hoden, Milchdrüsen gewonnenen Presssäfte der Selbstverdauung unterworfen wurden: auch hier ergab sich entweder gar keine Abnahme des Coagulats bezw. Zunahme des Filtratstickstoffes oder nur ganz unbedeutende Aenderungen in den betreffenden Werthen. Bei dem gleichmässig positiven Ausfall der Resultate, welche sich in den von Salkowski und Biondi[1]) gegebenen Werthen für die Autodigestion der Organe unter Benützung von Chloroformwasser kundgibt, kann es keinem

1) Virchow's Archiv Bd. 144 S. 373–400.

Zweifel unterliegen, dass es vornehmlich die von uns befolgte Methode ist, welche die Bildung bezw. Wirkung solcher Enzyme aus thierischen Organen hinderlich ist. Es geht daraus hervor, dass die Art der Abtödtung der Zellen von entscheidendem Einfluss auf die Enzymbildung bezw. -Wirkung sein muss. Schon in dieser Thatsache ist also eine gewisse Specifität für solche Enzyme gegeben, die überdies in der Art und Menge der durch sie gebildeten Verdauungsproducte auch ihren Ausdruck findet.

Schon auf Seite 123 wurde erwähnt, dass sich in dem Hefepresssafte auch eine reducirende Substanz findet. Man kann die Wirkung derselben sehr deutlich durch die Schwefelwasserstoffbildung demonstriren, welche auf Zusatz von Schwefelblumen oder Natriumthiosulfat in dem bei 37° digerirten Presssafte eintritt. Mischt man 10 ccm Presssaft mit $^1/_{20}$% $Na_2S_2O_3$, so tritt fast momentan eine starke SH_2-Entwicklung ein, die sich durch die allmähliche Schwärzung eines in den Hals des Gefässes geklemmten Bleipapiers zu erkennen gibt. Bei Zusatz von Schwefelblumen erfordert die Reaction längere Zeit. Nach 24 Stunden ist die Reaction aber auch hier vollendet. Meist nimmt der Presssaft, der mit Schwefelblumen oder mit $Na_2S_2O_3$ versetzt worden war, nach 1—3 Tagen eine grauschwarze Färbung an, wohl in Folge des Eisengehaltes. Von der Gährthätigkeit des Presssaftes ist die reducirende Wirkung in keiner Weise abhängig: Man kann alten, nicht mehr gährfähigen, flüssigen oder trockenen Presssaft fast mit gleich starkem Erfolge verwenden und ebenso verliert der Presssaft durch Erhitzen auf 55°, wodurch die Zymase bekanntlich zerstört wird, seine reducirende Wirkung nicht. Sie wird allerdings etwas vermindert, aber erst durch Erhitzen auf 65° wesentlich beeinträchtigt. Durch Alkohol ist die reducirende Substanz ohne bemerkbare Schädigung fällbar; ja es zeigt sogar bei der Fällung durch ein gleiches Volumen Alkohol auch das Filtrat, also eine Lösung in 50procentigem Alkohol noch deutliche reducirende Wirkung. Luft- und Sauerstoffzutritt sind für den Eintritt der Reaction ohne Belang. Die Digestion des Presssaftes mit $Na_2S_2O_3$ in zugeschmolzenen oder

durch Pyrogallol vom Sauerstoff befreiten Gefässen ergab gleich starke Schwärzung des Bleipapiers. Von den Presssäften aus anderen Bacterienarten (Cholera-, Typhus-, Tuberkelbacillen, Sarcina rosea, Vibrio phosphorescens) ergab der Tuberkelbacillus und V. phosphorescens eine schwache SH_2-Entwicklung, die übrigen Bacterienarten gar keine. Die Thatsache, dass der Hefepresssaft aus Schwefel und Natriumthiosulfat Schwefelwasserstoff entwickelt, ist schon durch frühere Beobachtungen gestützt. Dumas[1]) stellte die Entwicklung von Schwefelwasserstoff fest, wenn er Hefe mit Schwefel in Zuckerwasser digerirte. Rey Pailhade[2]) digerirte Oberhefe mit dem gleichen Gewicht 86proc. Alkohol zwei Tage unter öfterem Schütteln und erhielt so eine schwach sauere Flüssigkeit, welche die Entwicklung von Schwefelwasserstoff aus Schwefel bewirkte. Rubner[3]) beobachtete beim Zusatz von Schwefelbumen zu gährender Hefe auch das Auftreten von Mercaptan. Uns ist es bei strenger Befolgung der Rubner'schen Methode zum Nachweis des Mercaptan nicht gelungen, in 250 ccm Hefepresssaft, der 14 Tage bei 37° unter Zusatz von Chloroform und Schwefelblume digerirt worden war, Mercaptan nachzuweisen, während Schwefelwasserstoff reichlich vorhanden war, worauf auch schon das völlig schwarze Aussehen des Quecksilberniederschlages hinwies. Der Geruch, der sich im digerirten Hefepresssaft und dessen Destillaten auch ohne Zusatz von Schwefel bemerkbar macht, steigt allerdings auf Zufügen von Schwefelblumen beträchtlich. Aus dem saueren Destillat des mit Schwefel digerirten Presssaftes, sowie aus dem Filtrat des Quecksilberniederschlages liess sich mit Aether eine sauer reagirende, in Aether und Alkohol lösliche Verbindung extrahiren, die in abgestumpften Nadeln krystallisirte und mit Bleiacetat und Natronlauge Schwefelreaction gab. Diese Verbindung soll noch näher untersucht werden.

1) Annal. de chim. et de physiol. vol. 3 p. 92.
2) Compt. rend. 106, 1683—1684.
3) Archiv f. Hygiene Bd. 19 S. 136—193.

Schlussfolgerungen.

1. Der aus Hefezellen nach Zertrümmerung derselben mittels geeigneter Reibmethode durch hohen Druck ausgepresste Zellinhalt schliesst auch ein kräftig wirkendes, proteolytisches Enzym ein, welches nicht nur das reichlich vorhandene Eiweiss des Presssaftes selbst, sondern auch andere Eiweissstoffe zu hydratisiren vermag.

2. Die stickstoffhaltigen Substanzen werden dabei in der Weise zerlegt, dass am Schlusse von dem Stickstoff der Verdauungsprodukte ungefähr 30% auf die Basen und 70% auf die Amidosäuren vertheilt sind, im gleichen Verhältniss, wie diese Körper auch in dem vom Eiweiss befreiten frischen Presssafte gefunden werden.

3. Die Xanthinkörper, welche in geringer Menge (50 bis 100 mg pro 100 ccm Presssaft) auftreten, zeigen insofern ein interessantes Verhalten, als sie unter normalen Umständen nach der Verdauung noch in latenter Form vorhanden sind und nur durch Kochen mit einigen Säuren manifest werden. Bei Gasdurchleitung (ausser Kohlensäure) zu Anfang der Verdauung und beim Evacuiren des Saftes während der ganzen Dauer der Proteolyse werden die Xanthinkörper direct fällbar. Die Wirkung dieser Manipulationen muss zurückgeführt werden auf Entfernung der in Folge der Hydratationsvorgänge auftretenden Kohlensäure. Doch bleibt die Möglichkeit bestehen, dass ausser der Kohlensäure noch andere chemische Substanzen oder physikalische Bedingungen eine Latenz der Xanthinkörper zur Folge haben können.

4. Der grossentheils organisch gebundene Phosphor wird bei der Digestion zu $^4/_5$ bis $^5/_6$ in Phosphorsäure übergeführt und zwar kann der grösste Theil schon nach einstündiger Digestion bei 37° in dieser Form nachgewiesen werden.

5. Die Menge der Schwefelsäure, deren Schwefel in frischem Presssaft $^1/_4$ des Gesammtschwefels beträgt, steigt nur unwesentlich an.

6. Albumosen treten während des ganzen Spaltungsprocesses nur vorübergehend in geringer Menge auf; echtes Pepton

ist auch intermediär nicht nachzuweisen: ebensowenig ist Pepton unter normalen Umständen in der Hefe zu finden.

7. Das Optimum der Temperatur für die Wirksamkeit des Enzymes befindet sich zwischen 40° und 45° C.

Die Tödtungstemperatur wird durch 60° erreicht.

Die Dauer der Wirksamkeit beträgt bei 37° nur 9 bis 15 Tage.

8. Zufuhr von Sauerstoff wirkt eher fördernd als nachtheilig auf die Proteolyse ein.

Antiseptica wirken bei Zusatz der gewöhnlich gebrauchten Mengen nicht hemmend, ausgenommen Sublimat und Phenol,

Blausäure hebt die Wirkung des Enzymes nicht auf, übt aber, in grösserer Menge zugesetzt, einen geringen nachtheiligen Einfluss aus.

Neutralsalze wirken, auch in concentrirterer Lösung, begünstigend,

Glycerin und Rohrzucker bei höherer Concentration hemmend.

Säuren begünstigen die Wirkung des Enzymes; das Optimum entspricht 0,2% Salzsäure.

Alkalien üben schon durch Neutralisation des schwach sauren Presssaftes einen stark nachtheiligen Einfluss aus.

Alkohol wirkt bei 5% schon nachtheilig, ebenso ist die Verdauung eines im Vacuum concentrirten Presssaftes gehemmt.

9. Das proteolytische Enzym der Hefe stellt einen neuen Typus der Verdauungsenzyme insofern dar, als es bezüglich der nöthigen Reaction den peptischen, in Bezug auf die Verdauungsproducte den tryptischen Enzymen entspricht, in seinem Verhalten gegen die Peptone aber mit keinem der bekannten Enzyme übereinstimmt.

10. Das Enzym lässt sich in verhältnissmässig reinem Zustande isoliren und dann nur mehr mit Alkohol, Bleiacetat, Mercurinitrat und Mercurichlorid fällen, ist coagulirbar, gibt aber keine Millon'sche und keine Biuretreaction. Es ist nicht dialysirbar.

11. Das proteolytische Enzym ist, vermuthlich in Form eines Zymogens, unter allen Umständen in den Hefezellen enthalten; das Enzym kann aber von normalen Zellen zum Zwecke der Nutzbarmachung (Peptonisirung) extracellulärer colloidaler Eiweissstoffe nicht secernirt werden; es gelangt auf diese nur zur Wirkung, wenn es durch ein in bestimmter Weise erfolgtes Absterben der Hefe gebildet wird, und nach dem Tode derselben austreten kann. Auch bei Will's Versuchen muss diese Annahme aufrecht erhalten werden und steht in vollem Einklang mit dessen Versuchsergebnissen.

12. Im normalen Plasma scheint aus dem Zymogen continuirlich durch Säurezutritt proteolytisches Enzym gebildet zu werden. Dieses bewerkstelligt in minimaler Menge und in einer durch chemische und physikalische Eigenschaften des Plasmas sehr gemässigten Weise die intracellulären »Desassimilationsvorgänge«, den continuirlichen Abbau des Hefeplasmas, dessen Verhältniss zum Aufbau wiederum abhängig ist von der Menge der gebotenen Nahrungs- und Energiequellen und dem Alter der Zellen.

13. Wie im Hefeplasma sind höchst wahrscheinlich in einer grossen Zahl, wenn nicht in allen pflanzlichen und thierischen Zellen proteolytische Enzyme z. Th. nur in der Form von Zymogenen vorhanden, die für die Desassimilationsvorgänge der pflanzlichen und thierischen Organismen eine wichtige Rolle spielen, aber auch bei pathologischen Processen zur Wirkung kommen (Necrose). Für diese Enzyme, welche intracellulär zu wirken bestimmt sind, möchten wir den Namen Endoenzyme vorschlagen und im Besonderen das proteolytische Enzym der Hefe als Hefeendotrypsin bezeichnen.

Ueber den Einfluss subcutan injicirter verdünnter Chlornatriumlösung auf die Eiweisszersetzung.

Von

Dr. O. **Krummacher.**

(Aus dem physiologischen Institut der thierärztlichen Hochschule München.)

Angeregt durch Versuche über das Schicksal des subcutan einverleibten Hämoglobins, welche ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Kuntzen ausgeführt habe, stellte ich mir die Aufgabe, den Einfluss der subcutanen Injection von verdünnter Chlornatriumlösung auf die Eiweisszersetzung zu prüfen.

Ueber diese Frage liegt zunächst eine ältere Arbeit von Forster[1]) vor, der nach Injection von 350 ccm einer 1proc. NaCl-Lösung bei einem 20 kg schweren hungernden Hunde, also 0,18 g NaCl pro Kilo Thier, eine Harnstoffvermehrung von 6,4 g = 3,0 g Stickstoff beobachtete. Das Resultat ist mit Hilfe der Liebig'schen Titrirmethode gewonnen worden, ein Verfahren, das bekanntlich zur Ermittelung kleiner Unterschiede nicht genau genug ist. Immerhin scheint aus diesem Versuche hervorzugehen, dass die Steigerung der Eiweisszersetzung nach Chlornatriuminjectionen nicht besonders gross ist.

Ganz im Gegensatz hierzu stehen die Resultate Biernacki's[2]), nach welchen subcutane Injectionen von 0,7 % Chlornatrium-

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 11 S. 515.

2) Zeitschr. f. klin. Med. Suppl. Bd. 19 S. 49—86.

lösung den Eiweissumsatz bedeutend, und zwar bis zu 70% vermehren sollen.

Biernacki injicirte in seinem dritten und vierten Versuche, — die ich, weil er sie gerade für die beweisenden hält, näher besprechen möchte, — bei einem 8,3 kg schweren Hunde, das eine Mal 320 ccm und das andere Mal 120 ccm einer 0,7 proc. NaCl-Lösung, das heisst pro Kilo Thier im dritten Versuche 39 ccm mit 0,27 g NaCl und im vierten Versuche 14 ccm mit 0,1 g NaCl, also im letzteren weniger als Forster.

Gegen die angewandte Versuchstechnik lassen sich aber viele Bedenken erheben. Zunächst sind die Harnstoffzahlen der einzelnen Tage ungenau, weil das Thier nicht katheterisirt wurde. Die grossen Schwankungen weisen darauf hin, dass manchmal mehr, manchmal weniger Harn in der Blase zurückgeblieben ist. Trotz dieser Verschiebungen könnten die Harnstoffmengen grösserer Perioden dennoch richtig sein, unter der Voraussetzung, dass kein Harn verloren wurde. Allein, wenn nicht ein anderer Fehler mit im Spiele ist, so muss in den erwähnten Versuchen ein grosser Verlust von Harn stattgefunden haben. Biernacki gab seinem Hunde täglich 500 g Fleisch, die etwa 17 g Stickstoff enthalten dürften. Die beiden einander angereihten Versuche erstreckten sich über 28 Tage. In dieser Zeit sind demnach aufgenommen worden $28 \times 17 = 476$ g Stickstoff. Ein Hund von dem angegebenen Gewicht scheidet nach unseren Erfahrungen bei einer Zufuhr von 500 g Fleisch pro Tag annähernd 0,3 g Stickstoff im Kothe aus, also in 28 Tagen 8,4 g Stickstoff. Die Stickstoffmenge des Harns ist von Biernacki nicht unmittelbar bestimmt worden, derselbe hat sich vielmehr zur Messung des Eiweissumsatzes der Hüfnerschen Methode bedient und auf Harnstoff gerechnet. Wir können aber doch aus den angegebenen Zahlen annähernd die Stickstoffmenge des Harns ermitteln.

Nach Pflüger und Schenck[1]) liefert das Hüfner'sche Verfahren 84,1—92,6% des Gesammtstickstoffs. Diese Angaben beziehen sich freilich auf den Menschenharn. Dass man beim

1) Pflüger's Archiv Bd. 38 S. 334 u. 516, Bd. 39 S. 6.

Hundeharn ähnliche Zahlen erhalten würde, ist indessen kaum zu bezweifeln.

Wir wollen zu Gunsten Biernacki's nun mit der niedrigsten Zahl 84,1 rechnen. Nach seinen Analysen ist in 28 Tagen 708,2 g Harnstoff ausgeschieden worden, entsprechend 330,5 g Stickstoff. Wenn nur 84,1% des Gesammtstickstoffs durch Bromlauge in Freiheit gesetzt worden sind, so beträgt die wirkliche Stickstoffmenge des Harns $\frac{330{,}5 \times 100}{84{,}1} = 393{,}0$ g.

Zieht man nun den mit dem Koth abgegebenen Stickstoff mit in Betracht, so ergibt sich folgende Stickstoffbilanz für die 28 Versuchstage:

Einnahme in g	Abgabe in g			Differenz in g
	im Harn	im Koth	im Ganzen	
476,0	393,0	8,4	401,4	+ 74,6

Es wären also danach 74,6 g Stickstoff angesetzt worden. Da in 1 kg Muskelfleisch im Mittel 34 g Stickstoff enthalten sind, so muss eine Aufspeicherung von 74,6 g Stickstoff einem Ansatz von 2,19 kg Fleisch entsprechen, während das Körpergewicht des Hundes in den 28 Tagen nur um 160 g zugenommen hat. Dieser Widerspruch löst sich leicht durch die oben gemachte Annahme, es sei Harn verloren gegangen. Zu derselben Vermutung führt auch die Ueberlegung, dass ein Thier, wie der benutzte Versuchshund, bei einer täglichen Aufnahme von 500 g Fleisch längst vor Ablauf der 28 Tage ins Stickstoffgleichgewicht kommen sollte.

Eine andere Erklärung könnte man darin suchen, dass die Analysen fehlerhaft ausgeführt worden seien, beispielsweise, dass der Autor mit einer zu verdünnten Bromlauge gearbeitet und nicht wie angenommen 84, sondern nur 71% des Stickstoffs erhalten hätte. In diesem Falle braucht ein Verlust von Harn nicht stattgefunden zu haben, und es könnten die relativen Stickstoffzahlen richtig sein, trotzdem die absoluten Werthe falsch sind.

Dies ist aber sicher höchst unwahrscheinlich.

Jedenfalls ist die Zufuhr einer Chlornatriumlösung von gleicher Menge und Concentration wie sie Biernacki verwendet, per os gegeben, von keinem Einfluss auf die Eiweisszersetzung. Das zeigen die Versuche von Straub[1]), der in einem Fall einem 16,7 kg schweren Hunde 700 ccm einer 1,7proc. NaCl-Lösung zuführen konnte, d. i. pro Kilo Thier 42 ccm mit 0,71 g NaCl, ohne dass die Stickstoffausscheidung vermehrt gewesen wäre; und doch waren die gegebenen Mengen 2,7 bis 7mal grösser als in den Biernacki'schen Versuchen.

Es bliebe demnach, um die Resultate Biernacki's zu retten, nur noch übrig, die subcutane Einspritzung als solche für dieselben verantwortlich zu machen.

Die folgende Untersuchung wird jedoch zeigen, dass eine Vermehrung der Eiweisszersetzung nach Injection von verdünnter Chlornatriumlösung, wenn sie überhaupt besteht, jedenfalls sehr unbedeutend ist.

Zu meinem Versuche diente ein Hund von ungefähr 9 kg Gewicht. Der Versuchstag dauerte von 8 Uhr 35 Min. bis 8 Uhr 35 Min. morgens. Der Hund erhielt täglich die gleiche Nahrung von bekannter Zusammensetzung, nämlich 20 g Eucasin, 60 g Reis mit 250 ccm Wasser gekocht, 25 g Schweinefett und 1 g Liebig'sches Fleischextract, welches dem Reis nach dem Kochen zugesetzt wurde.

Der Harn wurde täglich am Ende des Versuchstages mit dem Katheter entnommen.

Der Versuchs-Koth wurde durch Kieselsäure von dem Koth der vorangehenden und nachfolgenden Periode abgegrenzt.

Die Stickstoffanalysen wurden nach der Kjeldahl-Wilfarth-Argutinsky'schen Methode ausgeführt, das Chlor in der zu injicirenden Lösung und im Harn nach Volhardt bestimmt, im letzteren unter Berücksichtigung der von Gruber[2]) angegebenen Vorschriften. Bei allen Analysen wird immer nur das Mittel von je zwei gut miteinander übereinstimmenden Zahlen angeführt.

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 37 S. 545.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 19 S. 569.

Analysen.

a) Einfuhr.

In 100 g lufttrockener Substanz fanden sich Stickstoff:

im Eucasin	12,92 g
» Reis	1,12 g.

Die mit dem Fleischextract täglich eingeführte Menge betrug 0,091 g Stickstoff. Demnach wurde an Stickstoff pro Tag eingenommen:

mit 20 g Eucasin	2,584 g
» 60 g Reis	0,673 g
» 1 g Fleischextrakt	0,091 g
Summa:	3,348 g.

Die Injectionsflüssigkeit wurde folgendermaassen hergestellt: Von einer Chlornatriumlösung, die in 100 ccm 10,04 g NaCl enthielt, wurden 17,5 ccm = 1,757 g NaCl abgemessen und auf 250 ccm aufgefüllt. Diese Flüssigkeit wurde eingespritzt bis auf einen Rest, welcher nach der Analyse 0,282 g NaCl enthielt. Somit wurden injicirt: 210 ccm einer 0,71 proc. NaCl-Lösung mit 1,475 g NaCl.

b) Ausfuhr.

1. Harn.

Die Stickstoff- und Chlornatriummengen des Harns finden sich in der nachfolgenden Tabelle verzeichnet und brauchen nicht weiter berührt zu werden.

2. Koth.

Die Menge des lufttrockenen Fütterungskothes betrug 37,24 g mit 3,7% = 1,38 g Stickstoff. In derjenigen Partie, welche weder als reiner Fütterungskoth noch als reiner Kieselsäurekoth angesprochen werden konnte, dem gemischten Koth, steckt ferner noch Fütterungskoth, dessen Stickstoffmenge sich zu 0,12 g berechnet. In 8 Fütterungstagen wurden also 1,38 + 0,12 g Stickstoff mit dem Koth ausgeschieden, das macht pro Tag 0,19 g.

Nachdem nun der Hund vier Tage lang das gleiche Futter erhalten hatte, wurden etwa eine Stunde nach Beginn des fünften Versuchstages 210 ccm einer 0,7 proc. Chlornatriumlösung (genau

1,475 g NaCl, das macht pro Kilo Thier 23 ccm mit 0,16 g NaCl) in das Unterhautbindegewebe der Lumbalgegend injicirt.

Am Injectionstage, sowie zwei Tage vorher und zwei Tage nachher wurde ausser dem Stickstoff auch das Chlor im Harn bestimmt:

Das Ergebniss findet sich in folgender Tabelle:

Versuchstag	Umgebungstemp. im Mitt.	Körpergewicht zu Anfang des Tages	N in der Nahrung in g	N ausgeschieden in g			NaCl ausgeschied. im Harn in g	Bemerkungen
				im Harn	im Koth	im Ganz.		
1	19,1	9170	3,35	2,54	0,19	2,73	—	
2	18,5	9250	3,35	2,42	0,19	2,61	—	
3	19,5	9190	3,35	2,42	0,19	2,61	0,67	
4	19,1	9190	3,35	2,23	0,19	2,42	0,68	
5	19,0	9185	3,35	2,65	0,19	2,84	1,57	10 h Injection[1]
6	18,7	9240	3,35	2,47	0,19	2,66	1,03	
7	18,8	9110	3,35	2,33	0,19	2,52	0,66	
8	18,6	9100	3,35	2,47	0,19	2,66	—	

Die obigen Zahlen ergeben, dass infolge der Injection die Stickstoffausscheidung in geringem Grade vermehrt war. Wenn man das Mittel der durch die Einspritzung beeinflussten Werthe (5. und 6. Tag) $\frac{2,84 + 2,66}{2} = 2,75$ g mit dem Mittel der nicht beeinflussten (2., 3., 4., 7., 8. Tag) $\frac{2,61 + 2,61 + 2,42 + 2,52 + 2,66}{5} = 2,56$ g vergleicht, erhält man eine Differenz von 0,19 g Stickstoff. Für die beiden Tage beträgt die Vermehrung also $2 \times 0,19 = 0,38$ g Stickstoff.

Der Einfluss der Injection auf den Eiweisszerfall war also jedenfalls nur unbedeutend.

Aber auch diese geringe Erhöhung der Eiweisszersetzung ist noch fraglich. Es fällt nämlich bei Betrachtung der Stickstoffwerthe auf, dass dem Injectionstage, der allein eine deutliche Vermehrung der Stickstoffabgabe zeigt, ein Tag mit etwas niedriger Stickstoffzahl vorausgeht. Es ist also nicht völlig ausgeschlossen, dass ein Theil des am Injectionstage (5. Tag) aus-

1) 210 ccm einer 0,7 proc. NaCl-Lösung.

geschiedenen Stickstoffes noch zu dem Tage vorher (4. Tag) gerechnet werden muss. Dass solche geringe Verschiebungen auch bei sorgfältigem Ausspülen der Blase vorkommen können, ist bekannt.

Nehmen wir eine solche Verschiebung an und ziehen aus beiden Tagen das Mittel, so kommen wir zu dem Werthe 2,63, der sich von denen der übrigen Tage kaum unterscheidet.

Es würde also bei dieser Annahme eine Vermehrung der Eiweisszersetzung infolge der Chlornatriuminjection in meinem Versuche überhaupt nicht zu erkennen sein.

Wir können somit aus der Untersuchung folgern, dass die subcutane Einverleibung verdünnter Chlornatriumlösung die Eiweisszersetzung entweder gar nicht oder doch nur in geringem Grade erhöht.

Was das injicirte Chlornatrium anbetrifft, so ist es, wie aus der Tabelle ersichtlich, nach Verlauf zweier Tage fast vollständig mit dem Harn wieder ausgeschieden worden.

Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe.

Dritte Mittheilung

von

Dr. med. **Leon Asher**, Privatdocent, Assistent am physiolog. Institut zu Bern.
und
Dr. **William J. Gies**, Instructor in Physiological Chemistry Columbia University New York.

(Aus dem physiologischen Institute zu Bern.)

IV. Ueber den Einfluss von Protoplasma-Giften auf die Lymphbildung.

Die Anwendung von Giften zur Erforschung der Bedingungen, unter welchen die Lymphe entsteht, ist schon mehrfach erfolgt, so z. B. durch Merunowicz, durch Camus und Gley, durch Spiro und durch Tschirwinsky. Die hierbei zu Grunde liegende Idee wechselte, je nach den theoretischen Vorstellungen, welche die betreffenden Beobachter über die Bildung der Lymphe hatten. Die Gifte wurden angewandt entweder weil sie den Blutdruck beeinflussten oder neuerdings, weil sie gewisse Secretionen förderten oder hemmten. Auf diesem Wege sollte also entweder die mechanische Lymphtheorie, die Abhängigkeit der Lymphbildung vom Blutdrucke, oder die Abhängigkeit vom secretorischen Vermögen der Capillarendothelien, Heidenhain's secretorische Lymphtheorie, geprüft werden. In der voraufgegangenen Mittheilung[1]) war zum ersten Male der Versuch gemacht worden,

---

1) L. Asher, Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. 2. Mittheilung. Zeitschr. f. Biol. 1898, N. F. Bd. 19 S. 261.

Gifte zu benutzen, um die »physiologische« und die »physikalische« Componente bei den Erscheinungen der experimentell erzeugten Lymphbildung zu trennen. In dieser Mittheilung gedenken wir, den dort entwickelten Plan weiter auszuführen.

Unter »physiologischer« Componente verstehen wir denjenigen Theil der Lymphbildung, welcher bedingt ist durch die specifische Lebensthätigkeit der Zellen desjenigen Gewebes oder Organes, aus welchem die Lymphe jeweilig stammt. Unter normalen Verhältnissen ist es die Thätigkeit der lebenden Zelle, sind es die Bedürfnisse des lebendigen Protoplasmas, welche die Menge und die chemische Zusammensetzung der gebildeten Lymphe bestimmen. Diese Anschauung, welche als die cellular-physiologische Theorie der Lymphbildung bezeichnet werden kann, steht im Einklange mit den Thatsachen und mit weitverbreiteten biologischen Principien. In Bezug auf die Principien bedarf es nur des Hinweises, dass für die innere Athmung und für den Stoffwechsel der Nahrungsmittel die hier vorgetragene Anschauung fast gleichlautend ziemlich unbestritten gilt. Dass merkwürdiger Weise für den unmittelbarsten Vermittler der Stoffwechselvorgänge das cellulare Princip bisher geringere Bedeutung besessen hat, ist offenkundig und rührt daher, dass eine grosse Reihe von experimentellen Erzeugungsarten von Lymphbildung eine Erklärung zuliessen, welche mit verhältnissmässig einfachen mechanischen Vorstellungen auskam. Der Mechanismus der Zellen selbst blieb hierbei ganz aus dem Spiele. Thatsache aber ist es, wie Barbèra und der Eine von uns in der ersten Mittheilung[1]), sowie der Eine von uns in der zweiten zu beweisen versuchte, dass sowohl bei der normalen wie auch bei der künstlich erzeugten Lymphbildung nichts constanter Hand in Hand damit auftritt, als Thätigkeit der Organe, weshalb die Lymphe als ein Produkt der Arbeit der Organe bezeichnet wurde. Es mag betont werden, dass an dieser Aussage nichts Hypothetisches ist; die Hypothese beginnt erst bei der Erklärung des Zusammenhanges zwischen Organarbeit und Lymphbildung. Auch bei den Vertretern mechanischer Anschauungen beginnt der von uns aufgestellte Satz:

1) Diese Zeitschrift 1897, Bd. 36, N. F. Bd. 18 S. 154.

»Die Lymphe ist ein Produkt der Arbeit der Organe« Anerkennung zu finden. So hat W. Róth[1]) sich hierzu bekannt. Er verknüpft mit unserer Lehre freilich eine Reihe von physikalischen Vorstellungen, denen gegenüber mit aller Bestimmtheit daran erinnert werden muss, dass der Beweis für das factische Vorkommen im Organismus der von ihnen (zum Theil im Anschlusse an Korányi) angenommenen »rein physikalischen« Vorgänge noch zu erbringen ist. Wie wenig wir die Berechtigung des Versuches leugnen, den Mechanismus der Lymphbildung durch bekannte physikalisch-chemische Vorgänge dem Verständnisse näher zu rücken, geht wohl daraus zur Genüge hervor, dass wir selbst eine Vorstellung entwickelten, welche auf den möglichen Antheil der Transsudation und der Osmose hinwies. Aber wir betonten den hypothetischen Charakter dieser Vorstellung, indem wir erklärten: »Bei diesem Stande der Dinge kann die Vorstellung, welche wir über die Bildung der Ernährungsflüssigkeit haben, nur den Werth einer mehr oder weniger beglaubigten Hypothese besitzen«. Die wichtigsten Gründe, warum diese Einschränkung geboten ist, sind die folgenden: 1. Alle Versuche werden nicht an der Ernährungsflüssigkeit, sondern an der abfliessenden Lymphe angestellt. (Dieser Unterschied wurde schon in unserer ersten Mittheilung S. 228 ausführlich erörtert, und wir kommen daher hier nicht darauf zurück.) 2. Die Vorgänge in den Gewebsspalten lassen sich nicht ohne Weiteres aus den Erfahrungen ableiten, welche durch osmotische Experimente an Membranen gewonnen werden; denn jene Vorgänge werden durch das lebendige Protoplasma beeinflusst, dessen physikalisch-chemische Eigenschaften recht wenig bekannt sind. 3. Da die einzelnen Organe in Bezug auf ihren Chemismus specifisch verschieden sind, dürften deren Zellen in entsprechend verschiedener Weise an der Lymphbildung mitwirken; die bisherigen mechanischen Hypothesen berücksichtigen diese Unterschiede nicht, sondern sprechen nur von überall gleichen Kräften. 4. Die angenommenen und

---

1) W. Róth, Ueber die Permeabilität der Capillarwand und deren Bedeutung für den Austausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit. Archiv f. Anat. u. Physiol. Phys. Abth. 1899, S. 416.

theoretisch durchaus möglichen osmotischen Kräfte lassen sich gar nicht selten bei reinen physiologischen Versuchen — z. B. bei den schönen Resorptionsversuchen Cohnheim's, den wichtigen, von den Mechanisten noch nicht hinreichend gewürdigten Erfahrungen Hamburger's an der Halslymphe des Pferdes oder den interessanten Versuchen von Cushny und Wallace über Abführmittel — direkt ausschliessen. Da wo scheinbar osmotische Kräfte zur Erklärung glatt ausreichen, wie bei den Versuchen Róth's an der Peritonealhöhle, handelt es sich oft um die Untersuchung eines Vorgangs, welcher gar nicht zu den normalen Functionen des betreffenden Körpertheils gehört. Man könnte also sagen, dass in Bezug auf einen solchen Vorgang die betreffenden Zellen ohne Leben seien.

Im Gegensatze zu dem hypothetischen Charakter der bisher vorgetragenen mechanischen Anschauungsweisen lässt sich die Arbeit der Organe als Faktor bei der Lymphbildung thatsächlich nachweisen. So stehen beispielsweise in Bezug auf die theoretisch äusserst wichtigen Lymphagoga als einzige gesicherte experimentelle Erkenntnisse da: erstens Heidenhain's Entdeckung eben ihrer eigenartigen lymphagogen Wirkung, zweitens unser Nachweis, dass dieselben die Leberthätigkeit intensiv steigern, weshalb wir vorschlagen, dieselben als Lebergifte zu bezeichnen. (In der vierten augenblicklich im Drucke befindlichen Mittheilung wird diese Frage im Anschlusse an die Untersuchung über die physiologische Arbeit der Leber eingehend behandelt werden.) Lehren, wie die Starling'sche von der Veränderung der Permeabilität der Capillarwand, oder Korányi's von dem durch Eiweisszerfall erhöhten osmotischen Druck, oder unsere eigene von der Aenderung der osmotischen Beziehungen zwischen Blut und Lymphe durch Dissimilationsprodukte der Zellen, sind entweder überhaupt nicht experimentell nachgewiesen oder gewinnen erst dadurch einen festen Ausgangspunkt der Prüfung, dass der physiologische Factor der Arbeit der Organe gesichert ist.

Während in der Arbeit der Organe wesentlich die »physiologische Componente« bei der Lymphbildung beruht, besteht daneben eine »physikalische Componente«, welche von der

specifischen Zellmechanik unabhängig ist. Die »physikalische Componente« tritt am besten bei gewissen künstlichen Steigerungen der Lymphbildung zu Tage und die Annahme liegt nahe, dass eben durch die Künstlichkeit der Versuchseingriffe diese Erscheinung begünstigt wird. Unter der »physikalischen Componente« bei der Lymphbildung verstehen wir alles das, was sich einwandsfrei und ausschliesslich auf die physikalischen Factoren der Filtration, der Diffusion und Osmose zurückführen lässt. Die Anerkennung einer Erscheinung als rein physikalisch verursacht, ist vor Allem abhängig von der Erfüllung der Bedingung, dass die specifische Zellthätigkeit nachweisbar bei der Mitwirkung ausgeschlossen ist — wir halten dies methodisch für eine unerlässliche Voraussetzung. Der Gang unserer Erkenntnisse in der Biologie ist zumeist der gewesen, dass eine Zeit lang die beobachtbaren Erscheinungen sich auf verhältnissmässig einfache, mechanische Weise erklären liessen, bei weiterer Analyse aber immer wieder, wie Heidenhain eindringlich betont hat, die »Vorgänge der lebenden Zelle« als mitwirkend erkannt wurden. Das ist auch der augenblickliche Stand der Lymphfrage.

Gemäss den entwickelten Anschauungen haben wir in dieser Mittheilung Giftwirkungen versucht, um die physiologische von der physikalischen Componente zu trennen. Die Anwendung von Giften ist insofern ein Nothbehelf, als die Giftwirkung meist sehr vielgestaltig, und die Art und Weise, wie sie die lebendige Zelle beeinflusst, ziemlich dunkel ist. Immerhin gibt es einige wenige Gifte mit gewissen so hervorstechenden Merkmalen, dass sie methodisch brauchbar erscheinen. Als solche boten sich für unsere Zwecke in erster Linie das Chinin und das Arsen dar.

Das Chinin gilt als ein ganz allgemeines Protoplasma-Gift; es sollte daher dazu dienen, zu prüfen, wie sich die Lymphbildung verhalten würde, wenn bekannte, lymphvermehrende Eingriffe statt hatten, während die specifischen Zellen gleichzeitig dem Einflusse eines allgemeinen Protoplasmagiftes unterworfen wären. Andererseits darf das Arsen auf Grund der Untersuchungen

von Böhm[1]) und besonders auch von Magnus[2]) als ein typisches Gefässgift bezeichnet werden; es sollte daher dazu dienen, zu untersuchen, welche Bedeutung einer bekanntermaassen vorhandenen, nicht etwa bloss hypothetisch angenommenen, erhöhten Permeabilität der Gefässwände für die Lymphbildung beizumessen sei. Dass die etwas schematische Trennung der beiden Gifte als Protoplasma- und Gefässgift eine streng durchführbare sei, liegt uns fern zu behaupten: es kommt nur darauf an, dass im Symptomenbild der Vergiftung quantitativ die Unterschiede der beiden Wirkungsarten so hervorstechende seien, dass etwaige Abweichungen von bekannten Vorgängen bei der Lymphbildung ohne Weiteres auf Protoplasma- oder Gefässvergiftung bezogen werden können.

Methodisches.

Die Präparation des Brustlymphganges geschah in der Art und Weise, wie sie in den früheren Mittheilungen geschildert wurde. Mit der Form der Canüle haben wir wiederum gewechselt, ein Ereigniss, was wohl manchem Untersucher des Lymphstromes als Nothwendigkeit sich aufgedrängt hat. Wir bedienten uns dieses Mal der Heidenhain'schen Form der Lymphcanüle, mit Weglassung der zweiten Biegung. Wir haben dieselbe nicht durch Nähte befestigt, sondern die Canüle wurde während der ganzen Beobachtungszeit von uns mit der Hand gehalten. Obwohl dies, namentlich während langdauernder Versuche, etwas unbequem ist, verlohnt es sich doch, der kleinen Mühe sich zu unterziehen; denn das Halten mit der Hand erwies sich desshalb so vortheilhaft, weil man den kleinsten Verlagerungen der Canüle, welche sich auch bei tiefer Narkose nicht vermeiden lassen, mit der nachgiebigen Hand sofort Rechnung tragen kann; hingegen ist man bei dem schweren Gewichte der Canüle durch das blosse Annähen an die Haut oder die Muskeln nicht vor unliebsamen Zerrungen oder Compressionen des Lymphganges geschützt. Die Bestimmung des Trockengehaltes der Lymphe geschah auf be-

---

1) Böhm u. Unterberger, Beiträge zur Kenntniss d. physiol. Wirkung der arsenigen Säure. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1874, Bd. 2 S. 89.

2) Magnus, Ueber die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. 1899, Bd. 42 S. 250.

kannte Weise; es wurde, wenn möglich, jede aufgefangene Lymphportion auf ihre Concentration geprüft, weil, wie schon früher ausgeführt wurde, dem Trockengehalte der Lymphe in zahlreichen Fällen ein grösserer Werth zur Beurtheilung der Ereignisse im Quellgebiete der Lymphe zukommt als der blossen Ausflussmenge. Zur Zuckerbestimmung wurden Blut und Lymphe nach Drechsel's Methode vorbehandelt. Zunächst wurde eine abgemessene Portion in die zehnfache Menge 95proc. Alkohols langsam zugelassen; nach 24 Stunden wurde mit der Saugpumpe vom Niederschlage abfiltrirt und der gut ausgewaschene Niederschlag nochmals im Mörser mit Alkohol verrieben und filtrirt. Die vereinigten Filtrate wurden abgedampft und der Rückstand mit etwa 200 ccm heissen Wassers aufgenommen; hierzu wurden etwa 2 g reinen Paraffins und 6—7 Tropfen Phosphorsäure zugesetzt. Bei starkem Kochen ballen sich Verunreinigungen und Fett zusammen und nach dem Erkalten kann die klare Flüssigkeit von der festen Paraffindecke abfiltrirt werden. Der Paraffinkuchen wird noch drei Mal unter Zusatz von einem Tropfen Phosphorsäure mit Wasser aufgekocht. Die vereinigten sauren Flüssigkeiten wurden mit Na_2CO_3 neutralisirt und auf ein passendes Volum eingeengt. Der Traubenzucker wurde nach Kühne's Methode mit ammoniakalischer Kupfersulfatlösung bestimmt.[1]) Wir fanden es vortheilhaft, die auf Zucker zu prüfende Lösung ganz gleichmässig und allmählich zufliessen zu lassen, bis der Moment kam, wo die blaue Färbung entschieden abzublassen beginnt, dann nichts mehr zuzugeben und zwei Minuten lebhaft weiter zu kochen; das völlige Verschwinden der blauen Farbe nach zwei Minuten Kochen giebt die scharfe Endreaction. Bei den ersten Titrationen lässt man leicht zu viel Lösung zufliessen, man erhält aber bald constante Minimalwerthe.

Lymphbildung unter der Einwirkung von Chinin.

Alle Eingriffe, welche künstlich eine Beschleunigung des Lymphstroms, eine vermehrte und qualitativ veränderte Lymphbildung hervorrufen, sind unserer Auffassung nach auf das

1) O. Cohnheim, Ueber die Dünndarmresorption. Zeitschr. f. Biol. Bd. 36 N. F. Bd. 18 S. 134.

Innigste verknüpft mit veränderten Thätigkeitszuständen der Gewebe. Von solchen bekannten und sowohl von anderer Seite als auch von uns mehrfach discutirten Eingriffen unterzogen wir zunächst die Lymphbildung nach Injection von Traubenzucker einer Untersuchung auf ihr Verhalten unter der neuen Versuchsbedingung, dass gleichzeitig der Organismus einer starken Chininvergiftung ausgesetzt war. Wir wissen, dass die Injection von krystalloïden Substanzen zu einer regen Thätigkeit der verschiedensten drüsigen Organe Veranlassung gibt; leider liegen noch keine Untersuchungen über etwaige Differenzen je nach der angewandten Substanz vor, aber nach Allem, was wir über den Stoffwechsel wissen, müssen sich unzweifelhaft die Verhältnisse anders gestalten, je nachdem beispielsweise Zucker, Kochsalz oder Harnstoff injicirt wird. Es ist von allen Seiten zugestanden worden, dass gerade die Erscheinungen nach Injection von krystalloïden Substanzen zum guten Theile sich erklären lassen ohne Zuhilfenahme specifischer Zellthätigkeit. Da der Eingriff als solcher, vor allem in der bisher beliebten Methode, weit abweicht von physiologischen Zuständen, ist es nicht verwunderlich, dass die Antheilnahme der physiologischen Zellthätigkeit nicht ohne Weiteres entschleiert werden kann. In der letzten Mittheilung hat der Eine von uns eine Erscheinung beschrieben, welche als »physiologische Componente« bezeichnet wurde: es war das die Thatsache, dass nach Injection verhältnissmässig kleiner Mengen von krystalloïden Substanzen eine vermehrte Stoffabfuhr aus den Geweben durch die Lymphe stattfand. Wir haben zunächst geprüft, ob diese »physiologische Componente« irgendwie durch Chininvergiftung beeinflusst würde.

(Siehe Tabelle auf S. 188.)

Der Versuch ergab, dass eine wesentliche Veränderung in den Erscheinungen, trotz einer hohen Chinindosis, nicht zu erkennen war. Es trat sowohl nach intravenöser Injection einer nicht allzu grossen Menge Traubenzuckers eine merkliche, wenn auch nicht sehr grosse Lymphbeschleunigung ein, als auch erfolgte die charakteristische Vermehrung des Procentgehaltes der Lymphe an festen Substanzen. Diese vermehrte Stoffabfuhr durch

Tabelle I.

Vers. 1. Hund 7—8 kg. 24 Std. ohne Nahrung; Morphium-Aethernarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
10h 8' — 10h 44'	4,3	0,12	5,27	
10 » 44' — 11 » 20'	6,6	0,18	6,02	10 h 45' — 50'. 30 ccm Kochsalzlösung enthaltend 10 g Traubenzucker + 0,5 g Chinin mur. in die Vena femoralis; keine anfängliche Verlangsamung; tropft sehr gut ab; Gerinnung viel weniger als früher.
11 » 21' — 11 » 57'	6,0	0,17	5,53	
12 » 5' — 12 » 41'	5,4	0,15	6,00	12 h 5'. 0,5 g Chinin mur. in die Vena femoralis.
12 » 45' — 1 » 21'	3,0	0,08	6,41	
1 » 27' — 1 » 37'	1,0	0,10	}	1 h 27'. 10 g Traubenzuck. in 30 ccm Kochsalzlösung in die Vena femoralis; keine anfängliche Verlangsamung.
1 » 37' — 1 » 47'	1,2	0,12	} 6,31	
1 » 47' — 1 » 57'	2,8	0,28	}	
1 » 57' — 2 » 3'	2,1	0,35	}	
2 » 3' — 2 » 13'	2,2	0,22	}	
2 » 13' — 2 » 23'	2,3	0,23	} 6,20	
2 » 23' — 2 » 33'	2,1	0,21	}	
2 » 33' — 2 » 39'	0,5	0,08	}	

die Lymphe wurde auch nicht verringert, als in einer späteren Periode des Versuches durch eine abermalige Zuckerinjection eine erneute Lymphbeschleunigung hervorgerufen wurde. Aus dieser letzteren Thatsache geht hervor, dass die Concentrirung der Lymphe in späteren Stadien solcher Versuche nicht etwa darauf beruhe, dass der Lymphe nicht mehr genügende Wassermengen zur Verfügung stehen. Nachdem wir so erkannt hatten, dass dem Chinin nicht das Vermögen innewohne, die Vorgänge im Lymphsystem nach Injection von kleinen Mengen von Traubenzucker erkennbar zu beeinflussen, schritten wir zur Untersuchung der Lymphbildung unter dem gleichzeitigen Einflusse einer intravenösen Injection von grossen Mengen Traubenzuckers und einer starken Chininvergiftung. Es kam hierbei darauf an, folgende Momente zu berücksichtigen: die Vermehrung der Lymphmenge, die Verhältnisse der Concentration der Lymphe an festen Substanzen, die Zuckerausscheidung aus dem Blute und das Verhalten der Zuckerconcentration in der Lymphe. Die beiden letzten

Punkte beanspruchen desshalb besonderes Interesse, weil Heidenhain bekanntlich an ihnen einige auffallende Thatsachen entdeckte, in denen er Merkmale eines activen, secretorischen Eingreifens der Capillarendothelien sah.

Diese Annahme ist mit gewichtigen Gründen von Cohnstein und Starling bekämpft worden, und auch wir konnten uns, wenn auch aus ganz anderen Gründen wie die genannten Forscher, vorläufig der secretorischen Hypothese nicht anschliessen. Die Ergebnisse der besprochenen Versuche sind in Tabelle II niedergelegt.

(Siehe Tabelle auf S. 190.)

Diese Versuche lehren zunächst, dass trotz der Chininvergiftung nach Zuckerinjection eine erhebliche Beschleunigung des Lymphausflusses eintritt; vielleicht ist dieselbe nicht ganz so gross wie sie ohne Chinin gewesen wäre, wenigstens, wenn man als Maassstab die von Heidenhain in seiner grossen Arbeit mitgetheilten Zahlen wählt. Dort finden sich unter zwölf Versuchen Beschleunigungsquotienten, welche vom 4,8fachen bis zum 37,5fachen gehen. Doch wollen wir auf diesen Unterschied kein grosses Gewicht legen; zunächst kommen viele individuelle Schwankungen der Reaction auf Traubenzuckerinjection vor, wie sich am besten daraus ergibt, dass zwischen der pro 1 kg Körpergewicht injicirten Zuckermenge und dem Beschleunigungsquotienten gar keine Proportionalität nachweisbar ist; ferner haben wir bei einer so schweren Chininvergiftung, dass bald nach der Zuckerinjection der Tod eintrat, eine ganz ungemeine Beschleunigung des Lymphflusses sich entwickeln sehen. Auf dieses wichtige Experiment kommen wir weiter unten in einem anderen Zusammenhange zurück. Auch die Art und Weise, wie sich der Procentgehalt der Lymphe an festen Substanzen, namentlich aber wie sich die Ausscheidung des Zuckers aus dem Blute und die Anhäufung desselben in der Lymphe gestaltet, weicht nicht von den Befunden an unvergifteten Thieren ab. Ganz wie bei den letztgenannten verlässt der Zucker ausserordentlich rasch die Blutbahn und tritt in die Lymphe über, wo er sich so anhäuft, dass lange Zeit die Zuckerconcentration höher ist, nicht allein

Tabelle II.

Versuch 2. Hund 20 kg. Morphium-Aethernarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro 10 Min. in ccm	Zuckergehalt der Lymphe in Proc.	Procentgehalt an festen Substanz.	Bemerkungen
9h 20′— 9h 34′	11,0	7,8		4,90	
9 » 45′— 9 » 58′	24,0	16,2	0,451		9 h 45′—48′. 40 g Traubenzucker + 0,5 g Chinin mur. in 80 ccm Kochsalzlösung in die V. femoralis; keine anfängl. Verlangsamung.
9 » 58′—10 » 12′	29,0	20,7	0,464	4,91	10 h 2′. 0,5 g Chinin mur. in die V. femoralis.
10 » 12′—11 » 00′	32,0	6,7		3,38	10 h 22′. 28 ccm Blut aus der Art. femoralis, enthaltend 0,357 % Zucker.
11 » 00′—11 » 20′	9,8	4,9	} 0,364		
11 » 20′—11 » 40′	12,0	6,0			11 h 25′. 54 ccm Blut aus der Art. femoralis; enthaltend 0,208 % Zucker.
11 » 40′—11 » 59′	10,1	5,3		5,54	
11 » 59′—12 » 17′	10,2	5,6		5,49	12 h 17′. 50 ccm Blut aus der Art. femoralis; enthaltend 0,128 % Zucker.

Versuch 3. Hund 20 kg. Morphium-Aethernarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro 10 Min. in ccm	Zuckergehalt der Lymphe in Proc.	Procentgehalt an festen Substanz.	Bemerkungen
11h 4′—11h 14′	5,3	5,3		6,30	
11 » 15′—11 » 25′	8,2	8,2	0,843		11 h 15′—17′. 40 g Zucker + 1 g Chin. mur. in 80 ccm Kochsalzlösung in die V. femoralis; keine anfängliche Verlangsamung.
11 » 25′—11 » 31′	9,6	16,0		5,46	11 h 28′. 35 ccm Blut aus der Art. femoralis, enthaltend 0,538 % Zucker.
11 » 31′—11 » 41′	10,0	10,0	0,870		
11 » 41′—11 » 51′	9,0	9,0		3,86	11 h 45′. 83 ccm Blut aus der Art. femoralis, enthaltend 0,288 % Zucker.
11 » 51′—12 » 13′	12,2	5,6	0,748		12 h. 30 ccm Blut aus d. Art. femor., enthaltend 0,247 % Zucker.
12 » 13′—12 » 50′	10,0	2,7	0,376		
12 » 50′— 1 » 10′	5,6	2,3		5,27	
1 » 10′— 1 » 25′	7,0	4,7	0,518		1 h 10′—12′. 20 g Traubenzucker i. 100 ccm Kochsalzlösung in die V. femoralis.
1 » 25′— 1 » 40′	5,0	3,3	0,780		

als die gleichzeitige, sondern sogar als diejenige, die dreiviertel Stunden früher im Blute nachweisbar war. Aus dem dritten Experimente geht sehr deutlich hervor, dass selbst zwei Stunden nach der Einführung des Giftes auf eine erneute, gar nicht sehr grosse

Zuckerinjection hin Lymphbeschleunigung und Zuckeraustritt aus dem Blute in die Lymphe in charakteristischer Weise sich geltend macht. Das Gesammtergebniss unserer Versuche über combinirte Wirkung von Chinin- und Zuckerinjection auf die Vorgänge am Lymphstrome würde sich also dahin aussprechen lassen, dass Chinin dieselben nicht deutlich erkennbar zu beeinflussen vermag. Wenn die Voraussetzung richtig wäre, dass Chinin als allgemeines Protoplasmagift die specifischen Zellfunctionen tief schädigen müsse, so müsste man zu dem Schlusse gelangen, dass weder die Bildung einer vermehrten und anfänglich weniger, später mehr concentrirten Lymphe, noch die ungeheuer rasche Ausscheidung des Zuckers aus dem Blute, noch schliesslich das gänzlich unparallele Verhalten der Zuckerconcentration im Blute und in der Lymphe irgend etwas mit aktiver Zellthätigkeit zu schaffen haben. Man wird denjenigen, welche die geschilderten Vorgänge in bekannter, ausschliesslich mechanischer Weise zu erklären gewillt sind, zugeben müssen, dass die soweit mitgetheilten Versuchsergebnisse einen zwingenden Grund nicht enthalten, diesen Standpunkt zu verlassen, im Gegentheil eher eine Bestätigung desselben zu geben scheinen.

Eine nähere Discussion über die Wirkungen des Chinins auf den Organismus lehrt, dass die Verhältnisse nicht gar so einfach liegen. Leider ist manches, was über die Chininwirkungen als bekannt vorliegt, nicht eindeutig oder nicht hinreichend experimentell beglaubigt. Zunächst geben alle Beobachter an, dass toxische Dosen den Blutdruck erheblich mindern; nach der mechanischen Lymphtheorie soll die Lymphvermehrung nach Injection von Krystalloïden auf Capillardruckerhöhung beruhen: hier liegt also schon eine Schwierigkeit vor. Ferner scheint aus einer grossen Reihe von Beobachtungen hervorzugehen,[1]) dass toxische Dosen auf die Blutgefässe stark erweiternd wirken; unter diesen Umständen wird die Annahme nahe gelegt, dass die Capillarzellen selbst in ihrer Function leiden könnten. Da nun

1) Die Literatur hierüber findet sich in vorzüglicher Weise zusammengestellt in Wood, Therapeutics: its principles and practice. 9. Ed. Philadelphia 1894.

die Zuckerausscheidung aus dem Blute trotz Chininvergiftung ungestört verläuft, würden unsere Versuche eine weitere Stütze für die Ableugnung secretorischer Functionen der Capillarendothelien darbieten. Am wichtigsten erscheint uns aber, dass sowohl die Untersuchungen von Strassburg wie auch die von Chittenden ergaben, dass selbst grosse Dosen Chinins keine merkliche Störung der Kohlensäurebildung verursachten. (Etwas abweichend davon sind die Angaben von Boeck und Bauer.) Daraus geht hervor, dass durchaus nicht alle Stoffwechselvorgänge unter der Giftwirkung des Chinins zu leiden haben; unzweifelhaft hat aber die intravenöse Injection von Traubenzucker mit jenen Processen, welche zur CO_2-Bildung führen, enge Beziehungen. Diese Erwägungen führen zu dem naheliegenden Schlusse, dass möglicher Weise die Erscheinungen am Lymphstrome nach Injection von Krystalloïden nur desshalb nicht durch Chininvergiftung merklich geändert werden, weil das Chinin denjenigen physiologischen Processen gegenüber, welche durch intravenöse Zuckerinjectionen angeregt werden, machtlos ist. Wir müssen daher die Frage nach der physiologischen Componente bei der Lymphbildung in Folge von intravenöser Zuckerinjection als eine durch Chininversuche ungelöste bezeichnen.

Unsere nächste Aufgabe war, die Wirkung eines der Heidenhain'schen Lymphagoga unter gleichzeitiger Anwendung der Chininvergiftung zu prüfen. Wir hatten in unseren früheren Mittheilungen den Nachweis zu erbringen gesucht, dass die Vermehrung und gewaltige Veränderung in der Lymphbildung durch dieselben eine Theilerscheinung der intensiven Leberthätigkeit sei, welche durch jene Mittel ausgelöst würde. Da wir auf dieser Erkenntniss fussten, erschien die Anwendung des Chinins im Hinblick auf die ziemlich sichergestellte Thatsache (namentlich durch die Untersuchungen von Prior), dass durch Chinin die Harnstoffbildung sehr bedeutend herabgedrückt wird, geradezu geboten. Denn die letztere Thatsache weist ja auf eine tiefe Schädigung desjenigen Organes hin, dessen Thätigkeitsgrad besonders maassgebend für die Art und den Umfang der Lymph-

bildung ist, wie wir wiederholt nachgewiesen haben. Wir wandten für unsere Versuche als Lymphagogum (oder Lebergift) Extract von Blutegelköpfen an. Blutegelkopfextract hat vor manchen anderen Mitteln gleicher Wirkungsart den grossen Vortheil voraus, dass es dem Herzen und den Gefässen gegenüber in denjenigen Dosen, die zur Anregung der Lymphbildung erforderlich sind, unschädlich ist. Beim Pepton liegen die Verhältnisse viel verwickelter, da dasselbe nicht allein das Herz, sondern auch, wie aus den Untersuchungen von Thompson[1]) hervorgeht, sehr ausgeprägte Wirkungen auf die Gefässe besitzt. Worauf es aber wesentlich ankommt, das ist Pepton und Blutegelkopfextract gemeinsam: denn das Letztere regt in gleicher Weise, wie Barbèra und der Eine von uns und auch Gley für Pepton nachwiesen, nach Gley's in der Festschrift der Société de biologie (1900) niedergelegten Beobachtungen stark die Leberthätigkeit an. Wir wandten für unsere Versuche ein Blutegelinfus an, gestützt auf die Erfahrungen von Eguet[2]), der in Sahli's Klinik nachgewiesen hat, dass dieses Präparat am wirksamsten und von der grössten Constanz war. Ausser dem jeder Zeit frisch bereiteten Infus bedienten wir uns noch eines von Haussmann (St. Gallen) hergestellten Glycerinextractes, von dessen Wirksamkeit auf die Hemmung der Blutgerinnung wir uns durch einen eigenen Versuch überzeugten. Ein Cubikcentimeter dieses Extractes entspricht zwei Blutegelköpfen. Aus den Ergebnissen von Versuch 4 ist mit ziemlicher Deutlichkeit zu erkennen, dass die charakteristische Wirksamkeit des Blutegelinfuses auf die Lymphbildung durch die Chininvergiftung ganz wesentlich modificirt wird.

(Siehe Tabelle auf S. 194.)

Es wird zwar, wie Tabelle III lehrt, die Lymphmenge nach der Injection von Blutegelinfus recht erheblich gesteigert, aber das, was so charakteristisch für die Wirkung eines solchen

1) W. H. Thompson, The physiological effects of »peptone« when injected into the circulation. Journ. of. Physiol. 1899, Vol. 24 p. 874.

2) Eguet, Ueber den Einfluss des Blutegelinfuses auf die Thrombenbildung. Inaug.-Dissert. Bern 1894.

Tabelle III.

Versuch 4. Hund 10 kg. 12 cg Morphium, später Aether.

Zeit	Lymph-menge in ccm	Lymph-menge pro Min. in ccm	Procent-gehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
9 h 48' — 9 h 58'	2,5	0,25	7,34	
9 › 58' — 10 › 11'	3,0	0,23	6,96	9 h 58' — 10 h 8'. 0,6 g Chinin mur. in 80 ccm Kochsalzlösung in die V. femoralis.
10 › 11' — 10 › 21'	1,8	0,18	6,93	
10 › 21' — 10 › 33'	7,3	0,61	6,99	10 h 22'. 30 ccm Blutegelinfus in die V. femoral. (10 Blutegelköpfe in 50 ccm Salzlösung infundirt.) 10 h 27' Ausfluss beschleunigt.
10 › 33' — 10 › 42'	10,0	1,11	6,64	Lymphe gerinnt viel weniger. 10 h 37'—40' 6 ccm Infus in d. V. fem.
10 › 42' — 10 › 53'	6,6	0,60	6,34	10 h 47'—52' der Rest des Infuses in die Vene.
10 › 53' — 11 › 5'	11,0	0,92	5,41	10 h 54'—11 h 5'. 360 ccm 0,85 proc. Kochsalzlösung in die V. femor. 10 h 59' deutl. Beschleunigung; vorher Verlangsamung.
11 › 5' — 11 › 14'	19,0	2,11	4,00	
11 › 14' — 11 › 23'	10,0	1,11	4,32	
11 › 23' — 11 › 32'	5,8	0,64	4,71	

Mittels ist: die bedeutende Steigerung des Procentgehaltes der Lymphe, bleibt vollständig aus. Auf Grund aller bisherigen Beobachtungen wäre bei einem so ungemein hohen Beschleunigungsquotienten der Lymphe wie 4,5 im Gegentheil eine entsprechende grosse Vermehrung der festen Substanzen in derselben zu erwarten gewesen. In dem vorliegenden Versuche nimmt die Concentration unausgesetzt ab. Gerade dieser Contrast zwischen Menge und Concentration erscheint besonders werthvoll, weil er darauf hinweist, dass zwar dem Infus als solchem Wirksamkeit innewohnt, aber dessen Wirksamkeit durch das Eingreifen eines anderen Momentes in die durch dasselbe sonst ausgelösten Vorgänge gestört worden ist. Dieses andere Moment ist die Chininvergiftung. Die Chininvergiftung hat die Auslösung einer Leberthätigkeit von solcher Intensität durch das Blutegelinfus verhindert, dass dadurch nicht allein ein vermehrter Flüssigkeitsübertritt, sondern auch eine gesteigerte Stoffzufuhr in die Lymphe veranlasst würde. In der Thatsache, dass Chinin die charakteristische Wirkung der Lymphogoga erster Klasse

(Lebergifte) unterdrückt, liegt ein neuer Beweis dafür vor, dass der Erfolg derselben geknüpft ist an das Stattfinden einer erhöhten Leberthätigkeit. Wir haben im vorliegenden Versuche durch Injection einer grossen Menge von Kochsalzlösung zum Schlusse untersucht, ob die Permeabilitätsverhältnisse der Gefässwände irgendwie gelitten hätten: das aus dem Grunde, weil man geneigt gewesen ist, die Wirkung der Lymphagoga auf blosse passive Veränderung der Permeabilität der Gefässwände zurückzuführen. Der prompte Erfolg der Kochsalzinjection erwies, dass die Permeabilität der Gefässwände von der Norm nicht abwich; es ist somit der Einwand nicht zulässig, dass die Chininvergiftung durch Störung der Permeabilität der Gefässwände hinderlich gewesen sei. Andererseits ist die Schädigung der specifischen Leberfunctionen durch Chinin experimentell bewiesen; erstens durch den schon erwähnten, von Prior[1]) gelieferten Nachweis, dass gerade derjenige Stoffwechsel, an welchem die Leber einen so hervorragenden Antheil nimmt, unter Chininzufuhr stark darniederliegt, zweitens durch den neuerdings von Cavazzani[2]) erbrachten Beweis, dass Chinin die Glykogen bildende Function der Leber hemmt. Wir theilen in der folgenden Tabelle noch zwei weitere Versuche mit, wo nach der Chininvergiftung Blutegelinfus ohne jede Wirkung auf den Lymphstrom war.

(Siehe Tabelle IV auf S. 196.)

Im 5. Versuch, in welchem offenbar durch das Chinin ein hoher Grad der Prostration erzielt war, hatte Blutegelinfus überhaupt keinen nachweisbaren Einfluss auf die Lymphbildung. In Versuch 6 benützten wir als Injectionsweg für die anzuwendenden Mittel die V. lienalis; über die Methodik wird in der vierten Mittheilung berichtet werden. Auf diese Weise wurde sowohl das Chinin wie auch das Blutegelinfus direct der Leber zugeleitet und konnte so möglichst verdünnt in demjenigen Organe ihre Wirkungen entfalten, welches bei dem vorliegenden Probleme

1) Prior, Ueber den Einfluss des Chinins auf den Stoffwechsel des gesunden Organismus. Pflüger's Archiv 1886, Bd. 34 S. 237.

2) Cavazzani, Influence de la quinine sur la glycogenèse et sur la thermogenèse du foie. Arch. ital. de Biol. 1899, T. 32 p. 350.

Tabelle IV.

Versuch 5. Hund 6,25 kg. 6 cg Morphium, hernach Aether.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
10h 30' — 10h 53'	7,2	·0,31	9,27	Lymphe von Anfang an blutig; 10 h 33'—53' 0,5 g Chin. mur. in 40 ccm Kochsalzlösung in d. V. femoral.; viel Gerinnung in der Lymphe.
10 › 53' — 11 › 8'	2,4	0,16	9,30	
11 › 8' — 11 › 43'	1,2		9,43	11 h 9'—28'. 20 ccm Blutegelinfus (25 ccm = 7 Blutegelköpfe); fortwährende Gerinnung; 11 h 43'—55' neue Canüle in den Brustlymphgang eingebunden.
11 › 55' — 12 › 7'	6,2	0,52	8,40	11 h 58' 5 ccm Blutegelinfus.
12 › 7' — 12 › 18'	3,0	0,27	8,53	12 h 19'—22' 8 ccm Glycerinblutegelextract in 30 ccm Kochsalzlösung in die V. fem.
12 › 18' — 12 › 40'	6,2	0,28	8,65	
12 › 40' — 12 › 53'	4,2	0,40	8,49	12 h 49'—58' 8 ccm Glycerinblutegelextract in 30 ccm Kochsalzlösung in die V. fem
12 › 53' — 1 › 15'	6,5	0,33	8,46	1 h 1' 2 ccm Glycerinblutegelextract in 10 ccm Kochsalzlösung in die V. fem.
1 › 15' — 1 › 30'	7,0	0,47	7,95	Während des ganzen Versuches tiefe Prostration des Thieres.

Versuch 6. Hund 12 kg. Morphium; dann Curare.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
3h 47' — 4h 2'	3,3	0,22	4,65	3 h 52'—4 h 8' 1 g Chinin mur. in die Vena lienalis.
4 › 2' — 4 › 12'	3,6	0,36	5,20	
4 › 12' — 4 › 27'	2,8	0,11	5,13	4 h 12'—20' Blutegelinfus aus 12 Blutegelköpfen in die V. lienalis. 4 h 15' Speichelfluss; einige Beweg.
4 › 27' — 4 › 43'	4,4	0,29	5,38	4 h 30'—39' 6 ccm Glycerinblutegelextract in die V. fem
4 › 43' — 5 › 2'	5,1	0,27	5,69	4 h 47' Speichel fliesst a. d. Munde.
5 › 2' — 5 › 12'	5,0	0,50	5,69	Curarewirkung vertieft sich während des Versuches.

überwiegend in Frage kam. Das Curare, welches wir anwandten, um vollkommene Bewegungslosigkeit zu erhalten, hat seinen bekannten Einfluss auf den Lymphstrom ausgeübt. Aus den Untersuchungen Paschutin's[1]) ist bekannt, dass nach dem Eintritte der Curarevergiftung die Geschwindigkeit der Absonderung wächst, sowie der Gehalt an festen Substanzen, namentlich

1) Paschutin, Ueber die Absonderung der Lymphe im Arme des Hundes. Ludwig's Arbeiten 1873, S. 197.

an Eiweiss, erheblich zunimmt. Hand in Hand mit der sich vertiefenden Curarevergiftung geht eine Concentrirung der Lymphe einher; der Hauptsprung erfolgt von der ersten zur zweiten Lymphportion, also vor jeder Beeinflussung durch Blutegelinfus. Das Infus selbst hat keine sich wesentlich bemerkbar machende Wirkung auf den Lymphstrom gehabt, und wir glauben nach Allem, was ausgeführt worden ist, dem Zusammenhange der Dinge am meisten durch die Annahme gerecht zu werden, dass auch hier die Chininvergiftung durch Hemmung der Thätigkeit der Leber eine Begleiterscheinung dieser Thätigkeit, nämlich die vermehrte und veränderte Bildung der Lymphe, unterdrückt habe.

Es erhebt sich die Frage, lehren die mitgetheilten Versuche etwas über die Betheiligung der Gefässwandzellen an der Lymphbildung? Leider sehen wir uns, wie bisher stets in dieser Frage, vor der Nothwendigkeit des Verzichtes auf unbedingt einwandsfreie oder überzeugende Auskunft. Chinin stört die Erscheinungen nach Zuckerinjection nicht, wohl aber diejenigen nach Injection von Blutegelinfus. Die Anhänger von Heidenhain's Anschauungen, denen zu Folge in beiden sich die active Thätigkeit der Capillarendothelien offenbart, müssen hierdurch in einige Verlegenheit gerathen, sich zu entscheiden, aus welchem Grunde sie für den einen Fall eine Gefässwandschädigung annehmen wollen, für den anderen aber nicht. Wenn man hingegen annehmen will, dass mit jeder Organthätigkeit normaler Weise ein besonderes Verhalten der Gefässwände auf das Innigste verbunden ist — eine Möglichkeit, auf welche wir wiederholt schon hinwiesen, — würde man schliessen können, dass in den zuletzt betrachteten Fällen das Chinin mit den Processen in den specifischen Leberzellen zugleich auch die dazugehörigen in den Gefässwandzellen betroffen habe. Aus biologischen Gründen wollen wir diese Auffassung nicht vollständig ablehnen, betonen aber, dass andererseits unsere Versuche Denjenigen nicht Lüge strafen, welcher eine active Betheiligung der Gefässwände leugnet.

Lymphbildung unter der Einwirkung von Arsen.

Die angestellten Betrachtungen über die etwaige Rolle der Gefässwände bei der Lymphbildung leiten zu den Versuchen mit einem typischen Gefässgifte über. Magnus hat in seiner oben citirten Arbeit die von Schmiedeberg aufgestellte Ansicht, dass Arsenik in eigenartiger Weise die Wandungen der Capillaren vergiftet, so dass ausser der Erweiterung eine tiefgreifende Störung des Stoffaustausches zwischen ihnen und den Geweben besteht, experimentell gut gestützt, indem er direct die Steigerung der Durchlässigkeit der Capillaren der Haut nachwies. Dass aber auch namentlich die Capillaren des Darmes betroffen werden, geht aus den Untersuchungen von Böhm und Unterberger, sowie von Pistorius (nähere Literaturangaben finden sich in Magnus' oben citirter Arbeit) hervor. Bei der Bedeutung, welche von vielen neueren Forschern der blossen Aenderung der Permeabilität der Gefässwände zugemessen wird, ist es sehr werthvoll, ein Mittel zu besitzen, welches nachweisbar diese Aenderung verursacht; es ist nun zu erwarten, dass durch das Experiment sich erkennen lässt, welche Beziehungen zwischen vermehrter Permeabilität der Capillaren und Lymphbildung bestehen. Auch für Heidenhain's Vorstellungen von der secretorischen Function der Capillarendothelien bietet sich in dem Arsenik, kraft seiner geschilderten Eigenschaften, ein willkommener Prüfstein dar.

Wir benutzten zur Injection in die Vena femoralis Lösung eines Präparates reinen arseniksauren Natriums in Kochsalzlösung; 1 ccm derselben entsprach 0,01g Natrium arsenicosum. In Tab. V (S. 199) sind Versuchsdaten niedergelegt, welche über mehrere der hier interessirenden Punkte Aufschluss geben. Arsenik vermehrt, wie mit aller Deutlichkeit aus dem Versuche hervorgeht, den Ausfluss der Lymphe aus dem Brustgang. Auf der Höhe der Arsenikbeschleunigung beträgt der Beschleunigungsquotient nicht weniger als 3,5. Hiermit ist der Nachweis geliefert, dass Arsenik ein lymphtreibendes Gift ist. Da sich keine mechanischen Verhältnisse, welche etwa nur die Austreibung einer durchaus nicht vermehrt gebildeten Lymphe begünstigen würden, ausgebildet haben, muss es sich um die vermehrte Bildung von

Tabelle V.

Versuch 7. Hund 17 kg. Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Zucker in Procent	Bemerkungen
10h 00' — 10h 10'	2,0	0,20	7,02		
10 › 10' — 10 › 23'	3,2	0,25	6,98		10 h 11'—12' 10 ccm Arsenlösung und um 10 h 12½' bis 16½' 20 ccm Arsenlösung in die V. fem. = 0,03 g Natr. arsenicosum.
10 › 23' — 10 › 33'	2,8	0,28	7,08		10 h 36'—38' 10 ccm Arsenlösung = 0,01 g Natr. ars.
10 › 33' — 10 › 53'	6,2	0,31	7,17		
10 › 53' — 11 › 10'	5,6	0,33	7,18		11 h 7½'—8½' 10 ccm Arsenlösung = 0,01 g Natr. ars.
11 › 10' — 11 › 20'	2,7	0,27	} 7,28		
11 › 20' — 11 › 30'	3,4	0,34			11 h 20'—21½' 10 ccm Arsenlösung, 11 h 25½'—26½' 10 ccm Arsenlös. = 0,02 g Natr. ars.
11 › 30' — 11 › 40'	4,2	0,42	} 7,31		11 h 30'—38½' 30 ccm Arsenlösung = 0,03 g Natr. ars.
11 › 40' — 11 › 50'	6,4	0,64			
11 › 50' — 12 › 5'	10,4	0,70	7,38		
12 › 5' — 12 › 12'	10,5	1,50	6,97		12 h 5'—8' 30 g Traubenzucker + 0,01 g Natr. ars. in die V. fem.
12 › 12' — 12 › 17'	17,0	3,48		} 1,411	
12 › 17' — 12 › 22'	11,0	2,20			
12 › 22' — 12 › 27'	7,0	1,40	} 5,73		Herzschlag nicht wie gewöhnlich bei Zuckerinjection verstärkt.
12 › 27' — 12 › 32'	5,0	1,00		1,095	
12 › 32' — 12 › 37'	4,0	0,80			
12 › 37' — 12 › 57'	9,8	0,49		0,959	

Lymphe handeln. Was die Aenderung der mechanischen Verhältnisse durch das Gift anbetrifft, so liegen sie alle eher nach der Richtung der Hemmung für das Wegschaffen der Lymphe. Unzweifelhaft liegt der Blutdruck tief darnieder und sind eine Reihe motorischer Elemente, welche gleichfalls den Lymphausfluss fördern könnten, in einem lähmungsartigen Zustande. Unser Versuch liefert, wenn man von der durch Magnus gesicherten Erkenntniss der erhöhten Durchlässigkeit der Capillarwände ausgeht, einen neuen Nachweis dieser Thatsache für das grosse Gebiet der Eingeweidelymphe. Als weitere Stützen für die Ansicht, dass die vermehrte Lymphbildung durch Arsenikvergiftung auf.

der erhöhten Permeabilität der Gefässwände beruhen müsse, können die bekannten, sehr heftigen Vergiftungserscheinungen an der Schleimhaut des Verdauungskanals angeführt werden, welche von jeher auf eine vermehrte Exsudation aus den Gefässen bezogen wurden. Da die Veränderung der Durchlässigkeit der Gefässe vornehmlich die Eingeweidegefässe betrifft, steht der Durchtritt einer wesentlich concentrirteren Flüssigkeit als sonst zu erwarten; das ist in der That der Fall.

An und für sich würde im Verlaufe eines länger dauernden Versuches die Concentration der Lymphe unausgesetzt sich mindern; in dem vorliegenden Versuche nimmt die Concentration von 7,02 % bis zu 7,38 % zu. Diese Zunahme ist nicht erheblich, aber immerhin mit Rücksicht auf die eben genannte, nicht zu vernachlässigende Thatsache eine ins Gewicht fallende. Ueberblicken wir die Voraussetzungen und die Erfolge des Versuches bis hierher, so haben wir fast alle Momente beisammen, welche bei der Einwirkung der Heidenhain'schen Lymphagoga (der Lebergifte) auf den Lymphstrom zur Beobachtung gelangen und welche von Seiten Starling's und seiner Anhänger zur Erklärung derselben angeführt werden. Nach Injection von Krebsmuskelextract, Blutegelextract, Pepton etc. wird die Lymphbildung vermehrt, die Lymphe concentrirter; beim Pepton ist zudem noch eine Beeinflussung der Gefässweite und der sog. »Vasomobilität« constatirt worden, welche die grösste Aehnlichkeit mit der Arsenikwirkung auf die Gefässe besitzt. Und doch besteht ein frappanter Unterschied, welcher auch in dem nächstfolgenden Versuche zur Geltung kommt.

(Siehe Tabelle S. 201.)

Auch dieser Versuch zeigt wiederum die Vermehrung des Lymphstromes und die Erhöhung der Concentration. Eine weitere Aehnlichkeit mit den Erfolgen der Injection von Lebergiften besteht ferner noch in den Concentrationsverhältnissen des Blutes; wie bei der letztgenannten steigert sich auch während der Arsenikvergiftung der Gehalt des Gesammtblutes an festen Bestandtheilen, woraus abermals folgt, dass Arsenik einen vermehrten Austritt von Plasma aus den Blutgefässen veranlasst.

Tabelle VI.

Versuch 8. Hund 12,5 kg. 16 cg Morphium; sehr tiefe Narkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
9h 40' — 10h 11'	5,4	0,25	6,40	10 h 4' 2,1558 g Blut aus der Art. fem. mit 17,02% fester Substanz.
10 » 11' — 10 » 33'	8,5	0,39		10 h 11' — 18' 0,03 g Natr. ars. in die V. fem.
10 » 33' — 10 » 55'	9,2	0,42	6,59	0,03 g Natr. ars. in die V. fem.
10 » 55' — 11 » 11'	8,7	0,44	6,05	10 h 59' — 11 h 4' 0,03 g Natr. ars. in die V. fem.
11 » 11' — 11 » 39'	7,2	0,36	6,48	11 h 22' 2,2795 g Blut aus der Art. fem. mit 18,29% fester Substanz.
11 » 39' — 12 » 1'	10,3	0,47	6,54	
12 » 1' — 12 » 15'	7,3	0,52	7,03	12 h 15' Tod des Hundes; nach dem Tode Lymphfluss sehr langsam; fast ganz stockend v. 12 h 55' an.
12 » 15' — 1 » 15'	7,8	0,13		

Aber nicht minder tritt der Unterschied der Arsenikwirkung auf den Lymphstrom gegenüber derjenigen der Heidenhain'schen Substanzen zu Tage. Wie seltsam contrastiren beim Arsenik auf der einen Seite die tiefgreifenden Schädigungen der Gefäss- und Darmschleimhautzellen und die eventuellen profusen Exsudationen, auf der anderen Seite die verhältnissmässig geringfügige Beschleunigung und die sich in engen Grenzen haltende Concentrirung der Lymphe mit der gewaltigen Vermehrung der Lymphmenge und deren sehr starker Anreicherung an festen Substanzen durch die unvergleichlich unschuldigeren Lebergifte. Was den Contrast noch verschärft, ist, dass das Arsenik überall im Körper als ein Capillargift sich erweist, ein Lymphagogum aber nur auf dem beschränkten Gebiete der Leber und des Darmes (was übrigens bis jetzt nur für das Pepton erwiesen ist). Hierzu kommt ferner noch die Thatsache, dass Arsenik eine Steigerung des Zerfalls der Gewebszellen und so bedeutsame Stoffwechselveränderungen wie Fetttransporte nach besonderen Stellen des Körpers veranlasst; den Anschauungen zu Folge, welche wir bei früherer Gelegenheit entwickelt haben, müssen solche Vorgänge zur Bildung einer stoffreicheren Lymphe beitragen. Dieses Moment muss also mit der Erhöhung der Permeabilität der Gefässwände concurriren, wenn es sich um die

ursächliche Erklärung der Lymphbildung unter dem Einflusse von Arsenik handelt.

Wir glauben, durch die Darlegung der Unterschiede zwischen den Wirkungen des Arseniks einerseits, wie sie aus den zwei besprochenen und einem dritten sofort mitzutheilenden Versuche sich ergeben haben, andererseits denjenigen der Lymphagoga 1. Classe, neue Belege dafür erbracht zu haben, dass die Hypothese, nach welcher die Wirkung der letztgenannten Substanzen ausschliesslich auf Rechnung erhöhter Permeabilität der Unterleibsgefässe zu setzen sei, unhaltbar ist. Die Ueberlegenheit der Lebergifte als lympherzeugende Mittel gegenüber dem deletären Protoplasma- resp. Gefässgifte Arsen beruht auf dem Hinzutreten eines physiologischen Momentes, dem von uns nachgewiesenen gesteigerten Thätigkeitszustande der grössten Unterleibsdrüse.

Ein actives Eingreifen der Capillarendothelien in Heidenhain's Sinne würde gleichfalls die Ueberlegenheit der Lymphagoga vor dem Arsen erklären. Die Beobachtungen, welche wir im weiteren Verlaufe des 7. Versuches (Tabelle V) gesammelt haben, gibt uns auf neue Veranlassung, vorläufig von dem activen Eingreifen der Capillarendothelien wegen Mangels an bestimmten Beweisen für dasselbe abzusehen. Denn als auf der Höhe der Arsenikvergiftung eine intravenöse Traubenzuckerinjection gemacht wurde, traten die gewohnten Folgen am Lymphstrome auf. Zunächst einmal die sehr starke Beschleunigung des Lymphflusses. Das Gelingen dieser ausserordentlichen Beschleunigung — der Beschleunigungsquotient erreichte den hohen Werth **17,4** — beseitigt den etwaigen Einwand, dass die Schwere der Arsenikvergiftung verhindert habe, dass die Folgen der erhöhten Permeabilität der Gefässwände sich geltend machten. Worauf es aber im Augenblicke noch mehr ankommt, ist die Thatsache, dass die Zuckerausscheidung aus dem Blute mit so grosser Geschwindigkeit vor sich geht, dass schon in dem Zeitraume 4—14 Minuten nach der vollendeten Zuckerinjection die Zuckerconcentration der Lymphe den sehr hohen Werth 1,411 % erreicht hat. Man wird schwerlich annehmen können, dass ein so heftiges Capillargift wie das Arsen die Zuckerausscheidung ungestört belassen

hätte, wenn diese wirklich, wie Heidenhain andeutete, auf einer secretorischen Leistung der Capillarendothelien beruhte. Wir haben somit das interessante bisherige Ergebniss, dass sowohl Chinin wie auch Arsen auf die Entfernung des Zuckers aus dem Blute ohne Einfluss ist und erblicken darin experimentelle Stützen für die Annahme, dass den Capillarendothelien nicht das Vermögen zukommt, Zucker aus den Gefässen auszuscheiden. Es mag freilich noch einmal daran erinnert werden, dass den Chininversuchen, für sich allein betrachtet, keine erhebliche Beweiskraft aus früher erörterten Gründen beigemessen werden kann.

Die Permeabilitätsverhältnisse bei der Arsenikvergiftung haben wir noch auf eine andere Weise in dem Versuche, über welchen Tab. VII (S. 205) Auskunft gibt, der Prüfung unterzogen. Was die reine Arsenikwirkung auf den Lymphstrom anbelangt, so lehrt dieser Versuch, wie die früheren, die erhebliche Steigerung der Lymphbildung und der Concentration unter dem Einflusse des Giftes. Die Beschleunigung des Lymphstromes ist eher etwas grösser als in den beiden anderen Versuchen; der Concentrationszuwachs ist zwar sehr ausgeprägt, wiederum aber nicht gleicher Grössenordnung als wie bei den Lymphagogis, trotz der durch die Lymphvermehrung erwiesenen erhöhten Permeabilität. Als weiteres Prüfungsmittel der schon durch die Verhältnisse des Lymphstromes erwiesenen erhöhten Durchlässigkeit der Gefässe wandten wir ein zuerst von Orlow, dann von Cohnstein näher untersuchtes Verfahren an. Orlow[1]) hatte mit dem Blutplasma isotonische Flüssigkeiten in die Peritonealhöhle gebracht und gefunden, dass dieselben daraus resorbirt wurden, ohne dass eine merkliche Aenderung des Lymphstroms aus dem Brustlymphgange eintrat. Cohnstein[2]) hatte nach Infusion von 2 l Kochsalzlösung in die Bauchhöhle nur bei Massage des

---

1) W. N. Orlow, Einige Versuche über die Resorption in der Bauchhöhle. Pflüger's Archiv 1894, Bd. 59 S. 170.

2) W. Cohnstein, Ueber Resorption aus der Peritonealhöhle. Centralblatt f. Physiologie 1895, Bd. 9 No. 13 S. 401.

Tabelle VII.

Versuch 9. Hund 12 kg. 16 cg Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
9h 37' — 9h 47'	2,7	0,27	4,37	
9 » 47' — 10 » 2'	4,9	0,33	4,38	9 h 47' — 52½' 0,03 g Natr. ars. in die V. fem.
10 » 2' — 10 » 17'	6,9	0,46	4,51	10 h 3½' — 8' 0,03 g Natr. ars. in die V. fem.
10 » 17' — 10 » 27'	7,8	0,78	4,55	
10 » 27' — 10 » 37'	10,8	1,08	4,59	10 h 28' — 31' 0,03 g Natr. ars. in die V. fem.
10 » 37' — 10 » 44'	9,7	1,39	5,30	
10 » 44' — 11 » 0'	19,4	1,21	4,73	10 h 48' — 52' Peritonealhöhle wird eröffnet, um in die Oeffnung eine Pipette einzuführen; 53' — 59' 20ccm einer 0,85 proc. Kochsalzlösung in die Peritonealhöhle.
11 » 0' — 11 » 10'	9,4	0,94	4,54	
11 » 10' — 11 » 30'	23,0	1,15	4,80	
11 » 30' — 11 » 55'	27,5	1,80	4,79	
11 » 55' — 12 » 10'	15,0	1,00	4,84	Thier starb um 1 h; bei der Section finden sich in der Bauchhöhle 90 ccm Flüssigkeit.

Leibes und Hochbinden der Hinterbeine Ansteigen der Lymphmenge, und bei Infusion der gleichen Menge nach 1½ Stunden Dauer des Versuches eine Abnahme der Concentration von 5,73 auf 5,42% beobachtet. Nach unseren Erfahrungen würde sich auch ohne den Versuchseingriff in Bezug auf die Concentration so ziemlich das Gleiche ereignen. Wir führten nur 200 ccm isotonischer Kochsalzlösung in die Bauchhöhle ein, von welcher im höchsten Falle 110 ccm resorbirt wurden. Es hat nun, wie die Versuchsergebnisse lehren, die Aufnahme dieser geringen Flüssigkeitsmenge in das Blut genügt, um die durch die Arsenvergiftung herbeigeführte Steigerung der Concentration der Lymphe von der erreichten Höhe herabzudrücken und längere Zeit auf einem niedrigeren Werthe festzuhalten. Es geht daraus hervor, wie wenig leistungsfähig die blosse Erhöhung der Permeabilität der Gefässwände in Bezug auf die Concentrirung der Lymphe ist, obwohl in dem vorliegenden Versuche die Arsenvergiftung fortfuhr, sich zu vertiefen. Die gute Durchlässigkeit der Gefässe wird ferner im vorliegenden Versuche durch die verhältnissmässig rasche Resorption der isotonischen Lösung erwiesen.

Uebrigens lehren zahlreiche Erfahrungen der Pathologie, dass schon ziemlich gewaltsame Eingriffe an den Gefässen und Geweben stattfinden müssen, um die Durchlässigkeit der Gefässe so weit zu erhöhen, dass sehr eiweissreiche entzündliche Transsudate entstehen.

Einen Augenblick müssen wir noch bei der Discussion der Bedeutung erhöhter Permeabilität der Gefässe verweilen, aus Anlass einiger anderen Beobachtungen, welche zu der gleichen Auffassung führen wie die bisher entwickelte. Heidenhain's Lymphagoga sollen nach Starling ihre merkwürdige Wirkung vermehrter Durchlässigkeit der Lebercapillaren verdanken, eine Hypothese, welche angesichts der vielen Vorgänge, die im lebenden Organismus sich als geknüpft an den Einfluss der Lymphagoga erwiesen haben, der schwächste Punkt der mechanischen Lymphtheorie ist. (Wir sehen im Augenblicke von den in unserer ersten und zweiten Mittheilung niedergelegten Beobachtungen über Anregung der Leberthätigkeit ganz ab.) Nun hatte Heidenhain seiner Zeit schon einen interessanten Versuch mitgetheilt, welcher beweisen sollte, dass die Wirkung der Lymphagoga ein Lebensvorgang sei; er hat nämlich gezeigt, dass nach zeitweiliger Verschliessung der Aorta die charakteristische Wirkung der Lymphagoga völlig ausbleibt. Daraus zog er den Schluss, dass durch Schädigung einer physiologischen Function die lymphtreibende Wirkung jener Substanzen unterdrückt worden sei und zwar glaubte er, gemäss seinen öfters erörterten Anschauungen, dass die Erregbarkeit der activ secretorischen Capillarzellen für jene Gifte durch die Anämie aufgehoben worden sei. Dieser, nach vielen Analogien, wenigstens was die Schädigung irgend eines physiologischen Vorganges anbetrifft, durchaus berechtigten Vorstellung setzte Starling[1]) die Muthmaassung entgegen, dass durch die lange Anämie Verhältnisse geschaffen worden seien, dass die Folgen der vermehrten Durchlässigkeit der Gefässe sich nicht ausbilden konnten. Eine Reihe von Beobachtungen nun, welche der Eine von uns gemeinsam mit

1) E. H. Starling, On the mode of action of lymphagogues. Journ. of Physiol. 1894, Vol. XVII p. 30.

Dr. J. P. Arnold aus Philadelphia gelegentlich einer anderen, demnächst zu veröffentlichenden Untersuchung gemacht hat, lehren im Gegentheil, dass die zeitweilige Verschliessung der Aorta der Ausbildung erhöhter Permeabilität der Gefässe ausserordentlich förderlich ist. Diese Thatsache ergab sich aus folgenden Erfahrungen: Nach Verschliessung der Aorta am Aortenbogen und Wiedereröffnung derselben genügte sehr oft eine geringe Menge von intravenös injicirter Kochsalzlösung, welche sonst spurlos am Organismus vorübergeht, um Transsudationen in den verschiedenen serösen Höhlen zu veranlassen. Es ist dies ein sicherer Beweis für die erhöhte Durchlässigkeit der Gefässe. Magnus hat in seiner citirten Arbeit die ungemein erhöhte Durchlässigkeit der todten Gefässe experimentell schlagend erwiesen. Wäre also wirklich die wesentliche Ursache der Wirkung der Lymphagoga in der vermehrten Permeabilität zu suchen, so müsste sich dies gerade nach zeitweiliger Verschliessung der Aorta offenbaren. Thatsächlich beweist also der negative Ausfall von Heidenhain's oben beschriebenen Experimenten, dass die Wirkung seiner Lymphagoga nicht zureichend durch die Annahme erhöhter Permeabilität der Gefässe erklärt werden kann.

Ueberblicken wir nochmals die Ergebnisse der Arsenversuche, so lehren sie jedenfalls, dass Arsen einen grossen Einfluss auf die Lymphbildung hat, dass seine Wirksamkeit aber trotz erweislicher, stark erhöhter Durchlässigkeit der Gefässe weit zurücksteht hinter derjenigen so viel harmloserer Mittel wie Krebsmuskel- oder Blutegelkopfextract. Es hat sich auf diese Weise durch die Anwendung des Arsens den früheren positiven Beweisen für die »physiologische Componente« der zuletzt genannten Mittel ein neuer Beweis zugesellt. Andererseits ergibt sich aus der Art und Weise, wie während einer tiefen Arsenvergiftung dem Organismus künstlich zugeführtes Wasser und Zucker aus dem Blute in die Lymphe übertritt, kein Anhaltspunkt für die Auffassung, dass eine active, secretorische Thätigkeit der Capillarendothelien regelnd hierbei eingriffe. Es ist vielmehr wahrscheinlich gemacht worden, dass diese Erscheinungen zur »physikalischen Componente« bei der Lymphbildung gehören; aber auch

nicht mehr wie wahrscheinlich, denn welche Gewähr besitzen wir dafür, dass das Arsen alle physiologischen Vorgänge, welche in Betracht kommen könnten, beseitigt habe?

Einiges über Lymphbildung nach dem Tode.

Mit unserem Hauptthema, dem Einflusse von Protoplasmagiften auf die Lymphbildung, steht die Untersuchung der Lymphbildung nach dem Tode scheinbar in einem nur losen Zusammenhange. Thatsächlich war auch der Zufall, dass gelegentlich eines nicht gewollten Vergiftungstodes ganz überraschende und für die Theorie der Lymphbildung bedeutungsvolle Erscheinungen zu Tage traten, die nächste Veranlassung für ein Eingehen nach dieser Richtung hin. Aber doch besteht auch ein mehr innerer Zusammenhang; denn der Tod des Organismus ist der mächtigste Zerstörer des lebenden Protoplasmas. Da diese Zerstörung aber eine ganz allmähliche ist, das Erlöschen der einzelnen Functionen für die verschiedenen lebenden Theile zeitlich ein ganz getrenntes sein kann, konnte auch daran gedacht werden, dass die Untersuchung der Lymphbildung nach dem Tode als eine Methode der Analyse sich brauchbar zeigen würde.

In Tab. VIII (S. 209) ist ein Versuch mitgetheilt, in welchem das Versuchsthier in Folge der schweren Chininvergiftung starb. In der 8. bis 4. Minute vor dem Tode waren dem $9^1/_2$ kg schweren Thiere 25 g Traubenzucker intravenös beigebracht worden, also pro Kilo 2,6 g. Trotz der Schwere der Vergiftung, welche nach Allem, was wir wissen, ein tiefes Darniederliegen der Kreislaufsverhältnisse bedingen musste, hob sich sofort, d. h. innerhalb der vier Minuten Injectionsdauer und den zwei darauf folgenden Minuten die ausfliessende Lymphmenge um das $4^1/_2$ fache. Dies mag hervorgehoben werden, weil von Seiten der Anhänger der Filtrationstheorie Gewicht darauf gelegt wird, dass die erste Folge der intravenösen Krystalloïdinjection eine anfängliche Verringerung des Lymphflusses sein müsse.[1]) Das Nichteintreten

1) W. Cohnstein, Ueber die Einwirkung intravenöser Kochsalzinfusionen auf die Zusammensetzung von Blut und Lymphe. Pflüger's Arch. 1895, Bd. 59 S. 508.

Tabelle VIII.

Versuch 10. Hund 9,5 kg. Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Zucker in Procent	Bemerkungen
9h 7' — 9h 20'	5,2	0,4	5,62		
9 » 20' — 9 » 39'	7,6	0,4		0,192	9 h 20'—31' 1 g Chinin mur. in die V. fem.
9 » 40' — 9 » 46'	11,0	1,83		1,095	9 h 40'—44' 25 g Traubenzucker + 0,3 g Chinin mur. in 80 ccm Salzlösung in die V. fem. 9 h 45' 35 ccm Blut aus d. Art. fem. mit 0,707% Zucker.
9 » 46' — 9 » 50'	15,0	3,75		1,646	Tod des Hundes 9 h 48'.
9 » 50' — 9 » 53'	9,5	3,17		1,875	
9 » 53' — 9 » 59'	10,5	1,75		1,920	
9 » 59' — 10 » 9'	10,5	1,05		2,031	
10 » 9' — 10 » 24'	11,0	0,73		2,138	
10 » 24' — 10 » 44'	12,0	0,60		2,165	
10 » 44' — 10 » 54'	6,0	0,60	5,77		
10 » 54' — 11 » 54'	26,5	0,44	5,80	2,237	
11 » 54' — 12 » 54'	15,0	0,25	5,90	1,825	

dieser Verringerung, welche wir übrigens niemals beobachten konnten, liegt in diesem Falle mit aller erwünschten Deutlichkeit zu Tage. In den nächsten vier Minuten, innerhalb welchen das Thier stirbt, wächst die Beschleunigung bis über das 9fache. Wie aus unseren früheren Chininversuchen, geht auch aus diesem, vielleicht mit noch grösserer Schärfe, hervor, dass Chinin gegenüber der Lymphbeschleunigung durch Zuckerinjection machtlos ist. Dass dieses Versagen des Chinins aber der Filtrationstheorie zu gute kommt, erscheint uns wenig annehmbar angesichts des vorliegenden Versuchszustände. Auch hinsichtlich der Frage der Zuckerausscheidung ist dieser Versuch lehrreich; denn der Zucker verlässt mit der gewohnten erstaunlichen Raschheit die Blutbahn: schon in den ersten 6 Minuten wächst die Zuckerconcentration der Lymphe auf 1,095%, während in derselben Zeit die Zuckerconcentration des Blutes auf 0,707% offenbar wieder gefallen ist. Der Anstieg erreicht in den nächsten vier Minuten den Werth von 1,646%. Wiederum ist, wie in den

früheren Chininversuchen, jene merkwürdige Erscheinungsreihe, welche nach Heidenhain in dem Secretionsvermögen der Capillarendothelien wurzelte, unversehrt geblieben. Wir verweisen auf unsere am Schlusse der Chininversuche vorgetragenen Erörterungen über die Frage, woher es kommen möge, dass Chinin spurlos an jener »physiologischen Componente« vorübergehen könne, vorausgesetzt, dass eine solche in diesen Processen vorliegt.

Weit interessanter ist aber das Verhalten des Lymphstroms nach dem Tode. Drei Stunden lang nach dem Tode fliesst aus dem Brustlymphgang, ohne jede künstliche Mithilfe, ein ergiebiger Lymphstrom. Wohl als erster Eindruck drängt sich die Ueberzeugung auf, dass die Lehre von der unmittelbaren oder gar zwingenden Abhängigkeit der Lymphbildung vom Blutdruck, die neuere Filtrationstheorie, diesem Experimente gegenüber ganz und gar versagt.

Vor der weiteren Discussion des eben Gesagten erübrigt es noch, kurz die Verhältnisse der Zuckerconcentration in der postmortalen Lymphe zu erledigen. Zwei Stunden lang steigt die Zuckerconcentration der Lymphe an und erreicht ganz ungewöhnlich hohe Werthe. Zwei Gründe, glauben wir, liegen in den Versuchsbedingungen hiefür zur Erklärung vor: erstens der Wegfall der Zuckerausscheidung durch die Niere (bei Ausschaltung der Nierenfunction durch Unterbindung der Nierenarterien beobachtete Heidenhain das gleiche Verhalten), zweitens das vermuthliche Erlöschen einer Reihe von physiologischen Zellfunctionen, welche sonst zur rascheren Beseitigung des Zuckers aus der Lymphe beitragen würden. Da sich der Umfang, welche diese beiden Momente gewinnen, gar nicht bemessen lässt, darf nicht allzuviel Gewicht auf die Thatsache gelegt werden, dass lange Zeit aus dem zuckerärmeren Blute Zucker in die zuckerreichere Lymphe hinübergeschafft wird. Immerhin ist das postmortale Auftreten dieser Erscheinung sehr bemerkenswerth und kann gemeinsam mit den mannigfachen früher mitgetheilten Erfahrungen gegen die Annahme von dem secretorischen Vermögen der Capillarendothelien verwerthet werden: für sich allein beweist aus naheliegenden Gründen diese Erscheinung nichts dagegen.

Dass es sich bei diesem Versuche um Zucker allein handle und nicht etwa um andere postmortal gebildete reducirende Substanzen, haben wir dadurch zu beweisen versucht, dass wir eiweissfrei gemachte Lymphe vergähren liessen und nach der Vergährung keine Reduction mehr constatiren konnten; ausserdem stellten wir Phenylosazon dar.

Die nähere Betrachtung des vorliegenden Versuches lehrt, dass die Beschleunigung, wenn auch abnehmend, eine Stunde lang nach dem Tode anhält, und auch während der ganzen zweiten Stunde beträgt die Menge pro Minute immer noch ein klein wenig mehr als zu Anfang des Versuches vor der Chininvergiftung. Selbst in der dritten Stunde ist der Lymphfluss kein schlechter. Es erhebt sich die Frage, wie erklärt sich die Bildung der Lymphe und woher kommen die Triebkräfte zum Ausstossen derselben im vorliegenden Falle? Dass die tödtliche Chininvergiftung nichts damit zu thun habe, lehrt Versuch 11 in Tabelle IX. Sofort mit dem Tode stockt der Lymphstrom

Tabelle IX.

Versuch 11. Hund 12 kg. Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt der festen Substanzen	Bemerkungen
9h 21′ — 9h 36′	2,4	0,16	4,87	
9 » 36′ — 9 » 53′	3,8	0,22	5,24	9 h 36′—51′ 1 g Chinin mur. in 80 ccm Salzlösung in d. V. fem.; am Ende leichte Convulsionen.
9 » 53′ — 10 » 5′	2,25	0,19	6,26	Lymphe wird während des Versuches blutiger; 10 h. 4′ Tod.
10 » 5′ — 10 » 13′	6,8		6,15	Kein Ausfluss ausser durch Pumpen.

und lässt sich nur, wie das schon lange bekannt ist, durch Pumpen künstlich im Gange erhalten. Hingegen wurde in dem oben beschriebenen Versuche 8 (Tabelle VI) nach dem Vergiftungstode durch Arsen eine Stunde lang vollständiges Ausfliessen der Lymphe beobachtet, also in einem Falle, wo ein lymphtreibendes Agens angewandt worden war. Aber jener Lymphfluss verlangsamte sich, ganz anders wie in diesem Versuche, momentan ganz erheblich mit dem Tode und blieb an der Grenze des Versiechens. Das lymphtreibende Mittel in unserem Falle ist die vorausgegangene intravenöse Traubenzuckerinjection und

hierin liegt die grosse theoretische Bedeutung des Experimentes. Die Filtrationstheorie, deren plausibelste Seite — wenn auch durchaus nicht einwandsfrei — die mechanische Deutung der Lymphbeschleunigung nach intravenöser Krystalloïdinjection war, lehrt, dass durch die Salzinfusion der osmotische Druck des Blutes über die Norm steigt, in Folge dessen das Blut aus den Lymphspalten Wasser anzieht und nun durch den abnormen Flüssigkeitszuwachs der intracapillare Druck steigt; entsprechend den Filtrationsgesetzen filtrirt dann eine grössere Menge verhältnissmässig wasserreichen Blutplasmas. Beim todten Thiere kann von einer derartigen Erhöhung des Capillardrucks keine Rede sein; selbst wenn man den arteriellen Blutdruck mit Starling nicht als maassgebend für die Höhe des Capillarblutdrucks ansieht, wird man nicht annehmen dürfen, dass bei stillstehendem Herzen und arteriellem Nulldruck nach dem Tode längere Zeit ein Capillardruck bestehen kann, der fähig zu vermehrter Filtration sei. Wir behaupten, dass aus diesem Experimente folgt, dass die Lymphbeschleunigung nach Krystalloïdinjection nicht ihre Ursache in gesteigertem Capillardrucke habe. Nach der Widerlegung der Filtrationshypothese tritt die ursprüngliche Heidenhain'sche Erklärung in ihre Rechte wieder ein: »die injicirten Substanzen treten durch Diffusion schnell aus dem Blute in die Lymphräume und wirken hier wasseranziehend auf das Gewebswasser der Zellen, Fasern u. s. f.; das diesen entzogene Wasser fliesst zum Theile durch die Lymphkanäle ab.« Wenn diese Annahme richtig ist, so muss die Lymphbeschleunigung abhängen von der Zuckermenge, welche Gelegenheit hat, vor dem Tode in die Gewebsspalten überzutreten. Der Versuch bestätigt, dass diese Bedingung von dem grössten Einflusse ist. In Vers. 12 (Tab. X, S. 213) war das Thier schon eine Minute nach der vollendeten Traubenzuckerinjection gestorben; es kommt zwar zur sofortigen Beschleunigung und diese hält zehn Minuten nach dem Tode an, dann aber mindert sich der Ausfluss und hört drei Viertelstunden nach dem Tode ganz auf. Dem ersten Versuche hingegen vollkommen gleich verhält sich der letzte hier mitzutheilende in Tabelle XI (S. 213).

Tabelle X.

Versuch 12. Hund 7 kg. Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt der festen Substanzen	Bemerkungen
1h 0' — 2h 0'	6,8	0,11	4,66	2 h 10'—13' 21 g Traubenzucker in die V. jugularis; sofortige Beschleunigung. 2 h 13' Chloroform in das Herz. 2 h 14' Tod constatirt.
2 » 14' — 2 » 24'	10,0	1,0	4,65	
2 » 24' — 2 » 40'	3,0	0,19		
2 » 40' — 3 » 0'	1,0	0,5		

Tabelle XI.

Versuch 13. Hund 12 kg. Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt der festen Substanzen	Bemerkungen
11h 15' — 11h 55'	3,1	0,078	5,51	
12 » 9' — 12 » 15½'	1,8	0,28	5,73	12 h 7'—9' 30 g Traubenzucker in die V. jug. 12 h 15' Chloroform in die V. jugul. 12 h 15½' Tod.
12 » 15½' — 12 » 25'	4,6	0,49	4,71	
12 » 25' — 12 » 30'	1,8	0,36	4,17 (für 12 h 25'—12 h 45')	Während der ganzen Zeit starker Speichelfluss u. starkes Secerniren der Augendrüsen. 1 h 5' noch lebhaftes Ausfliessen von Speichel und Lymphe, wenn auch langsamer als vorher.
12 » 30' — 12 » 35'	2,8	0,56		
12 » 35' — 12 » 40'	1,4	0,28		
12 » 40' — 12 » 45'	1,2	0,24		

Hier verläuft alles so, als ob das Thier noch lebte. Das Maximum der Beschleunigung, das 7,2fache gegenüber dem Lymphflusse vor dem Versuchseingriffe, tritt 21 bis 26 Minuten nach Vollendung der Traubenzuckerinjection ein, zu einer Zeit, wo das Thier schon über eine Viertelstunde todt ist. Länger als drei Viertelstunden hält die sehr ausgeprägte Beschleunigung des Lymphstromes an. Auch die Concentrationsverhältnisse der Lymphe entsprechen den bekannten Erfahrungen bei den nämlichen Versuchen am lebenden Thiere. Die Erklärung für den geschilderten Gang der Ereignisse liegt in den Versuchsbedingungen deutlich zu Tage. Hier war nach vollendeter Zuckerinjection dem Zucker 6½ Minuten Zeit geboten, um sich in den Gewebsspalten anzuhäufen; in diesem ersten Zeitraume findet ja bekanntlich die grösste Abnahme der Zuckerconcentration des Blutes statt. Die dargelegten Versuche beweisen, wenn wir sie zusammenfassend betrachten, dass die vermehrte Lymphbildung

nach Injection von Krystalloïden nicht eine Function des gesteigerten Blutdruckes ist, wohl aber nach Heidenhain in einfach physikalischer Weise durch die Anziehung der krystalloïden Substanzen zu dem Gewebswasser erklärt werden kann.

Die Triebkraft zum Ausstossen der vermehrt gebildeten Lymphe kann in unseren Versuchen auch nicht in dem Blutdrucke gesucht werden. Es kann durch die grundlegenden Arbeiten Ludwig's und seiner Schüler als gesichert betrachtet werden, dass unter physiologischen Verhältnissen der Blutdruck eine wesentliche Rolle bei der Mechanik des Lymphstromes spielt. Dass aber noch andere Momente mitwirken, lehren die vorliegenden Versuche. Dass die blosse Mehrbildung von Lymphe nicht nothwendiger Weise eine vermehrte Abfuhr derselben bedingt, beweisen zahlreiche Beobachtungen; Oedeme könnten nicht so hartnäckig bestehen, wenn mit der Bildung die Wegschaffung der Lymphe Hand in Hand ginge. Es liegt die Annahme nahe, dass in den vorliegenden Versuchen der osmotische Druck des Zuckers, wie er die Ursache der vermehrten Lymphbildung ist, auch diejenige des postmortalen Fliessens ist. Aber neben dieser Annahme sind noch andere Möglichkeiten denkbar, die aber hier nicht weiter discutirt werden mögen.

Nur ein letzter wichtiger Punkt bedarf im Anschlusse an die mitgetheilten Beobachtungen der näheren Berücksichtigung. Im letzten Versuche war der postmortale Lymphstrom von einer lebhaften postmortalen Drüsensecretion begleitet. Die Speichelsecretion nach dem Tode ohne jeden Blutstrom ist, neben Ludwig's klassischem Speicheldruckversuch, die Fundamentalthatsache, auf welche sich die allgemein anerkannte Lehre stützt, dass die Speichelsecretion kein Filtrationsprocess sei. Der vollkommene Parallelismus der beiden Vorgänge im letzten Versuche weist darauf hin, dass Drüsensecretion und Lymphbildung Processe gleicher Grössenordnung sind und nicht etwa der letztere ein einfacher Filtrationsvorgang; er macht es auch wahrscheinlich, dass die »physiologische Componente« bei der Lymphbildung zum guten Theile in der Thätigkeit der specifischen Zellen und nicht der Capillarendothelien gegeben sei.

Wenn Lymphbildung und Drüsensecretion einigermaassen analoge Processe sind, so wird dadurch verständlich, warum wir so wenig über die Triebkräfte des Lymphflusses wissen; diejenigen der Secretion sind ja gleichfalls noch nicht entwickelt.

Wir fassen die Ergebnisse dieser Untersuchung in Folgendem zusammen:

1. Chinin hat auf diejenigen Vorgänge, welche nach intravenöser Zuckerinjection am Lymphstrome in Bezug auf Menge und Concentrationsverhältnisse der festen Substanzen, sowie besonders des Zuckers zur Beobachtung kommen, keinen erkennbaren Einfluss.
2. Die Unwirksamkeit des Chinins in dieser Beziehung gestattet nicht mit Bestimmtheit, eine »physiologische Componente« bei dieser Art der Lymphbildung auszuschliessen, da diejenigen Stoffwechselvorgänge, welche im Organismus zur CO_2-Bildung führen, nicht nachweisbar gestört werden.
3. Da bei tiefer Chininvergiftung die Gefässe in Mitleidenschaft gezogen werden sollen, sprechen die unveränderten Ausscheidungsverhältnisse des Zuckers in die Lymphe nicht zu Gunsten eines Secretionsvermögens der Capillarendothelien.
4. Die Wirkung der »Lebergifte« oder von Heidenhain's »Lymphagoga erster Art« werden durch tiefe Chininvergiftung unterdrückt oder gehemmt. Hiermit ist ein neuer Beweis dafür gegeben, dass diese Mittel eine »physiologische Componente«, bestehend in erhöhter Leberthätigkeit als Ursache der Lymphbildung, besitzen. Damit steht die anderweit bekannte Thatsache im Einklange, dass Chinin diejenigen Processe, welche zur Harnstoff- und zur Glykogenbildung führen, hemmt. Die Wirkung der Lebergifte kann nicht ausschliesslich auf vermehrter Durchlässigkeit der Lebercapillaren beruhen. Die zum Mindesten nicht verminderte Durchlässigkeit der Gefässe bei der Chininvergiftung lässt sich experimentell nachweisen.

5. Arsen, ein »typisches Capillargift«, bewirkt den Ausfluss einer vermehrten und höher concentrirten Lymphe. Obwohl aber die Schädigung der Eingeweidecapillaren viel grössere sind als diejenigen weit schwächerer Mittel, wie Krebsmuskel- und Blutegelkopfextract, ist der Umfang der Lymphbildung durch Arsen viel geringer als bei den letztgenannten. Hieraus folgt wiederum, dass blosse erhöhte Permeabilität der Gefässwände die Wirkungsweise der Lymphagoga nicht ausreichend erklärt.
6. Die Zuckerausscheidung aus dem Blute in die Lymphe nach intravenöser Traubenzuckerinjection verhält sich wie beim unvergifteten Thiere, wesshalb eine active Betheiligung der Capillarendothelien hierbei unwahrscheinlich gemacht wird.
7. Da sich auch bei tiefer Arsenvergiftung durch geeignete Eingriffe wesentlich beschleunigter Lymphstrom erzielen lässt, können Begleiterscheinungen der tiefen Arsenvergiftung nicht der Grund sein, warum trotz erhöhter Permeabilität der Gefässwände nicht so machtvolle Wirkungen am Lymphstrome auftreten, wie durch die Lebergifte (Lymphagoga).
8. Zeitweilige Aortenverschliessung sowie Tod der Capillaren führen zu experimentell nachweisbarer, ungemein vermehrter Durchlässigkeit der Gefässe; Heidenhain's Nachweis, dass Aortenverschliessung die Lymphagoga unwirksam macht, beweist gleichfalls, dass diese Substanzen nicht bloss durch Erhöhung der Gefässdurchlässigkeit wirken können.
9. Lange Zeit nach dem Tode dauert ein beschleunigter Lymphstrom in Folge von intravenöser Zuckerinjection an; die Beschleunigung kann ihren Maximalwerth erst eine Viertelstunde nach dem Tode erhalten. Bedingung für das Eintreten eines länger andauernden postmortalen Lymphstromes ist, dass zwischen der Vollendung der Zuckerinjection und dem Tode vier bis sieben Minuten vergehen. Diese Thatsachen beweisen, dass die Lymph-

bildung nicht eine Leistung des Blutdruckes ist, hingegen wird Heidenhain's Erklärung der Lymphbeschleunigung durch intravenöse Krystalloïdinjection aus der Anziehung der Salze zu dem Gewebswasser den Thatsachen gerecht.

10. Der vollkommene Parallelismus der postmortalen Speichelsecretion und der postmortalen Lymphbildung beweist nicht allein die Unabhängigkeit beider Vorgänge vom Blutdrucke, sondern weist auch darauf hin, dass beiden physiologische Processe ähnlicher Art zu Grunde liegen.

Die Mittel zu dieser Untersuchung sind von der hohen Königlichen Akademie der Wissenschaften zu Berlin bewilligt worden.

Wie gelangen wir zu physikalischen Vorstellungen über die Vorgänge im thätigen Muskel?

Von

Karl Kaiser.

Die allgemeine Muskelphysiologie hat uns eine grosse Menge von Thatsachen kennen gelehrt, die aber alle, jede für sich, ohne Zusammenhang unter einander bestehen. Wir vermögen, gestützt auf zahllose Einzelversuche, alle diese Thatsachen sehr vollständig und sehr genau zu beschreiben. Die Beschreibung ist aber keine einfache, d. h. sie stellt die Thatsachen eines Erscheinungsgebietes losgelöst von einander, ohne inneren Zusammenhang dar und nicht als logische Consequenzen eines einheitlichen dynamischen Princips, was uns allein zu befriedigen vermag.

In der Physik bedient man sich, um die Thatsachen eines Erscheinungsgebietes einheitlich zu verbinden der Vergleichung, der Analogie, d. h. man benützt »jene theilweise Aehnlichkeit zwischen den Gesetzen eines Erscheinungsgebietes mit denen eines anderen, welche bewirkt, dass jedes das andere illustrirt«.[1]) Indem Maxwell die Gesetze der elektrischen Erscheinungen vergleicht mit denen, welche für die Bewegungen einer Flüssigkeit von bestimmten Eigenschaften gelten, gelangt er zu Vorstellungen, die alle elektrischen Phänomene einheitlich umfassen und auch das Licht als elektrische Erscheinung aufzufassen lehrten.

1) J. C. Maxwell, Ueber Faraday's Kraftlinien.

In den biologischen Wissenschaften besteht mehr die Neigung, mit Hilfe specieller Theorien zu allgemeinen Vorstellungen vorzudringen. Versuchen wir es aber an der Hand einer speciellen Hypothese eine umfassende Uebersicht über die inneren Beziehungen der Thatsachen zu gewinnen, »so sehen wir die Erscheinungen wie durch eine gefärbte Brille und sind zu jener Blindheit gegen Thatsachen und Voreiligkeit in den Annahmen geneigt, welche eine auf einem einseitigen Standpunkte stehende Erklärung begünstigt«.

Eine physikalische Analogie lässt sich rein theoretisch construiren und auch rein theoretischen Betrachtungen unterziehen. Man würde dadurch zu einer Reihe mathematisch formulirbaren Bestimmungen gelangen, die mit den bekannten Thatsachen des biologischen Erscheinungsgebietes zu vergleichen wären.

Ich habe versucht, eine solche Analogie experimentell durchzuführen. Ich habe unter Berücksichtigung gewisser einfacher Principien eine Maschine construirt, deren Arbeitsleistung zunächst insofern mit der des quergestreiften Muskels übereinstimmt, dass eine Last in der Richtung der Hauptachse der Maschine verschoben wird. Ich habe diese Maschine in Bezug auf die Gesetzmässigkeiten untersucht, die zwischen ihren Arbeitsleistungen und gewissen wechselnden Bedingungen bestehen, und habe die so aufgefundenen Gesetzmässigkeiten mit denen verglichen, die unter gleichen Umständen für den Muskel bekannt sind.

Das Princip, nach welchem ich die Maschine construirte, ist das folgende: Die Kräfte, die die Arbeit leisten, sind solche, die nach dem verkehrten Quadrate der Entfernung wirken. Ausser von diesen ist die Arbeitsleistung der Maschine abhängig von elastischen Kräften, die aber erst entstehen, wenn die Maschine durch die Einwirkung der zu bewegenden Last oder durch ihre eigene Bewegung deformirt wird.

Für die vorliegende Untersuchung, die sich ausschliesslich auf die mechanischen Erscheinungen beschränkt, bediente ich mich zweier Modelle. Den wesentlichen Bestandtheil des einen bilden zwei Condensatorplatten, den des anderen drei Elektromagnete.

Als Condensatorscheiben dienten zwei kreisrunde, sorgfältig polirte und vernickelte Messingplatten, 3 mm dick, 77 mm im Durchmesser. Die eine der Platten war in einen Ebonitklotz eingelassen, der eine Schraubklemme trug für die Drahtverbindung mit dem einen Pol einer kleinen Wimshurstmaschine, die zur Ladung der Platten diente. Mit der Condensatorplatte war die Schraubklemme durch einen im Ebonit liegenden Draht leitend verbunden.

Die zweite, der ersten in ihren Dimensionen entsprechende Platte, trug in ihrer Mitte einen metallenen Stiel, der einmal zur Verbindung mit dem anderen Pol der Influenzmaschine diente, ausserdem aber eine Einrichtung besass, um mit Hilfe eines Seidenfadens schwebend über der ersten Platte erhalten werden zu können. Der Seidenfaden lief über eine in Spitzen mit sehr geringer Reibung gehende Rolle und griff an einem zweiarmigen Hebel an. Der eine Arm des Hebels, an dem der Seidenfaden befestigt war, trug die Schreibvorrichtung, an dem anderen Arm griff eine Spiralfeder an. Damit diese Feder nicht durch die freischwebende Condensatorplatte deformirt wurde, war die letztere durch ein nahe der Achse des Hebels befestigtes Gewicht ein für allemal genau äquilibrirt. Die untere Condensatorplatte wurde mit Hilfe eines Schraubendreifusses und einer Libelle horizontal gestellt.

Das zweite Modell bestand aus drei kleinen Elektromagneten, deren Drahtwindungen mit einander in leitender Verbindung standen. Mit Hilfe von Spiralfedern, die an den Windungsrollen befestigt waren, hingen die Magnete senkrecht unter einander. Die 26 mm langen, geraden Eisenkerne von 6 mm Durchmesser waren in den Rollen verschiebbar und durch Schrauben festzustellen, um den Abstand der anziehenden Flächen passend einstellen zu können. Der oberste Magnet war nach Art eines Muskels aufgehängt[1]), der unterste griff an einem zweiarmigen Hebel an. An dem gleichen Arm des Hebels griff eine Spiralfeder an, die nur durch Bewegung des Hebels gespannt wurde. Den Strom lieferten zwei resp. drei Leclanche-Barbier-Elemente.

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 38 S. 6.

Die Zuführung des Stromes geschah auf folgende Weise: Der eine Pol war mit der Achse des grossen Runne'schen Myographions verbunden, der andere stand mit einer 30 mm breiten, auf einem Brett von hartem Holz montirten Kupferplatte in Verbindung, deren leitende Fläche für kurz dauernde Magnetisirungen (»Einzelreize«) durch Lacküberzug auf 2 mm eingeschränkt wurde. Für rasch aufeinander folgende, mehrfache Magnetisirungen (»Tetanus«) waren auf die Kupferplatte 2 mm dicke Kupferdrähte in Abständen von 2 mm aufgelöthet. Um zwei kurze Magnetisirungen in verschiedenem zeitlichen Abstand aufeinander folgen zu lassen, wurde die Kupferplatte durch einen Y-förmigen Kupferdraht ersetzt. Die leitende Verbindung beider Elektroden wurde durch eine am oberen Rande der Trommel befestigte Drahtbürste hergestellt, die bei der Umdrehung der Trommel über die Kupferdrähte resp. -Platte schleifte.

Um die Dauer der Magnetisirung bei »Einzelreizen« sehr kurz machen zu können, war in den Stromkreis noch ein Contact eingeschlossen, der durch die Bewegung des Hebels selbst unterbrochen werden konnte. Der Strom wurde nämlich durch ein Drahtstückchen geleitet, das am Hebel befestigt war und in ein in seine Höhe verstellbares Quecksilbergefässchen tauchte. Bei einer bestimmten Elevation des Hebels wurde der Contact unterbrochen.

Die Eisenkerne der Elektromagnete waren, um das gleich hervorzuheben, immer so eingestellt, dass sie sich während des Magnetisirens niemals bis zur Berührung näherten.

Die Gesetzmässigkeiten, denen die Arbeitsleistung beider Maschinen unterliegt, stimmen im Wesentlichen überein. In beiden wirken die die Arbeit leistenden Kräfte nach dem verkehrten Quadrate der Entfernung und in beiden werden durch die Deformirung, sei es, dass diese durch das belastende Gewicht oder durch die Anziehung der einzelnen Theile des Modells erfolgt, elastische Kräfte geweckt, die an der Arbeitsleistung der Maschine betheiligt sind.

Das elektromagnetische Modell ist aber für die im Folgenden zu beschreibenden Versuche, sehr viel bequemer und ich habe es

auch vorzugsweise benützt. Es wurden mit dem Modell alle jene Versuche angestellt, die man zur Charakterisirung der eigenthümlichen Arbeitsleistung des Muskels mit diesem anzustellen pflegt.

I. Die Abhängigkeit der Arbeitsleistung und der Hubhöhe von der Spannung.

Die Fig. 1 zeigt fünf Curven, die von dem elektromagnetischen Modell bei grösster Trommelgeschwindigkeit gezeichnet worden sind. Die Dauer der durch einen »Einzelreiz« hervorgerufenen Verkürzung und Wiederausdehnnng der Maschine beträgt ca. 0,3 Sekunden, entspricht also in Bezug auf die Geschwindigkeit der Zuckung eines stubenwarmen Froschmuskels.

Die Belastungen, in den fünf Versuchen um je 5 g steigend, waren nahe der Achse des Hebels angebracht, so dass die Spannung während der Arbeitsleistung keine Aenderung erfuhr, die Maschine also unter isotonischem Regime arbeitete.

In der folgenden Tabelle sind die Hubhöhen und Arbeitsleistungen bei wachsender Belastung angegeben:

Belastung	Hubhöhe	Arbeit
5,0 g	6,9 mm	34,5 gmm
10,0 »	7,1 »	71,0 »
15,0 »	8,5 »	127,5 »
20,0 »	7,5 »	150,0 »
25,0 »	5,0 »	125,0 »

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass die Arbeitsleistung innerhalb gewisser Grenzen mit der Belastung wächst; bei einer Spannung von 20 g erreicht sie ihr Maximum und nimmt bei weiter zunehmender Belastung wieder ab. Aber nicht nur die Arbeitsleistung, auch die Hubhöhe nimmt innerhalb gewisser Grenzen mit der Belastung zu. Sie erreicht schon bei einer Belastung von 15 g, also etwas früher als die Arbeitsleistung ihr Maximum, um dann mit wachsender Belastung wieder abzunehmen.

Wird der Versuch mit dem Ueberlastungsverfahren ausgeführt, die Maschine also durch die zu bewegenden Gewichte nicht deformirt, so nehmen zwar die Hubhöhen mit steigender

Ueberlastung ab, die Arbeitsleistungen zeigen aber wie beim Belastungsverfahren erst eine Zunahme, dann eine Abnahme (Fig. 2).

Ueberlastung	Hubhöhe	Arbeit
5,0 g	4,9 mm	24,5 gmm
10,0 »	3,6 »	36,0 »
15,0 »	1,7 »	25,5 »

Den gleichen Einfluss der Anfangsspannung auf Hubhöhe und Arbeitsleistung zeigt auch das elektrostatische Modell.

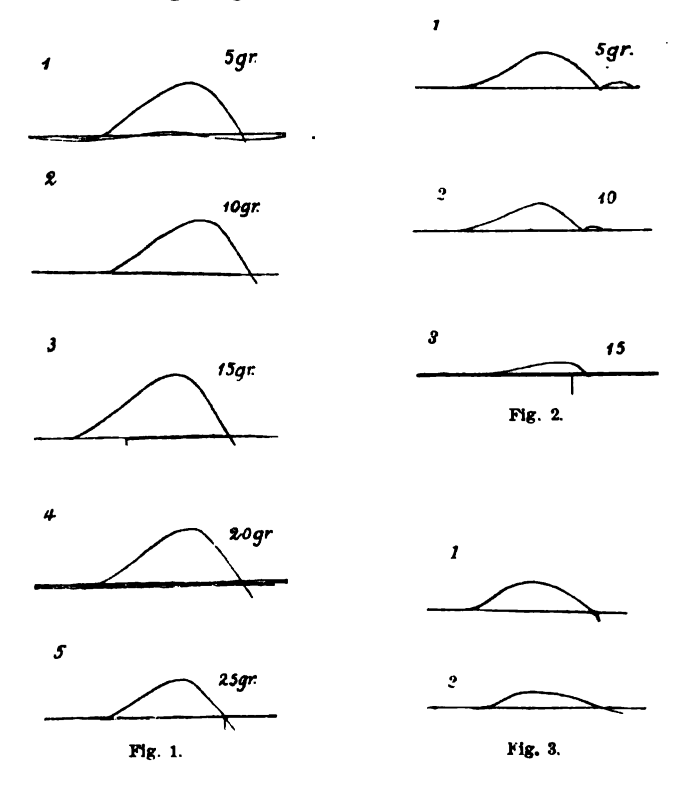


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3.

Die Abhängigkeit der Hubhöhe und Arbeitsleistung, wie sie das Modell erkennen lässt, ist also analog derjenigen, die für den quergestreiften Muskel bekannt ist und als eine »specifische Eigenthümlichkeit der lebendigen Muskelsubstanz« angesehen wird.[1])

1) Biedermann, Elektrophysik S. 67.

II. Isotonische und isometrische Anordnung.

Fig. 3 zeigt eine bei isotonischer Anordnung 1 und eine unmittelbar danach bei isometrischer Anordnung gezeichnete Curve 2. Die Curven lassen erkennen, dass das Maximum der Spannung bei der isometrischen Curve früher erreicht wird als das Maximum der Verkürzung bei der isotonischen Curve. Das Modell verhält sich also auch in Bezug auf den Ablauf der Verkürzung und Spannungsänderung analog dem Muskel.

III. Anschlagszuckungen.

Diese Versuche wurden ausgeführt, um das Phänomen des zweiten Fusspunktes am Modell zu untersuchen. Der Hebel war vollkommen unbelastet. Eine Schleuderung des Hebels war in diesen, wie in allen anderen Versuchen dadurch ausgeschlossen, dass eine Spiralfeder direkt am Hebel angriff. Die Bedingungen für den Versuch sind die folgenden: Die verkürzende Kraft verschwindet in einem Punkte des aufsteigenden Schenkels der Curve, der Anschlag erfolgt in diesem Momente des Verschwindens der verkürzenden Kraft.

Am Modell wurden diese Bedingungen dadurch erreicht, dass der magnetisirende Strom durch den oben beschriebenen, am Hebel selbst angebrachten Contact, bei einer bestimmten Elevation des Hebels unterbrochen wurde. Der Anschlag wurde so eingestellt, dass die Hemmung der Hebelbewegung gerade in dem Momente der Stromunterbrechung erfolgte.

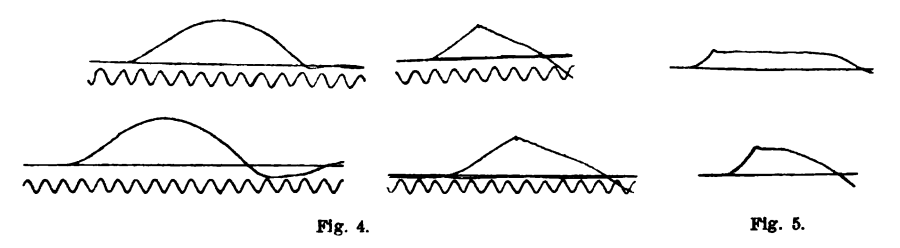


Fig. 4. Fig. 5.

Das Resultat des Versuches zeigen die Curven der Fig. 4. Erfolgt der Anschlag in dem bezeichneten Moment, so bleibt der Hebel nicht an der Hemmung liegen, sondern kehrt sofort um und sinkt geradlinig zur Abscisse zurück. Erfolgt der Anschlag

unterhalb des »zweiten Fusspunktes«, so bleibt der Hebel eine Zeit lang an der Hemmung liegen. Fig. 5.

IV. Verkürzung bei rasch aufeinander folgenden Magnetisirungen.

In meinen »Untersuchungen über den Ursprung der Muskelkraft«[1]) habe ich gezeigt, dass die Länge, bis zu welcher der Muskel sich im Tetanus verkürzt, bei einer bestimmten Last immer dieselbe ist, gleichviel ob die Last als Belastung oder als Ueberlastung wirkt, oder ob der Muskel sich erst um ein beliebiges Stück verkürzt und dann erst die Last ergreift. Sucht man beim Muskel dasjenige Gewicht auf, das er als Ueberlastung gerade nicht mehr zu heben vermag, dehnt dann den Muskel durch das ganze Gewicht, lässt dieses also als Belastung wirken, so hebt der Muskel dieses Gewicht im Tetanus gerade bis zur Abscisse des ruhenden unbelasteten Muskels. (Vgl. die Curve 9—14 der citirten Untersuchung.)

Damit analoge Versuche am Modell in derselben Weise gelingen, muss (wenigstens für stärkere Belastungen und für den zuletzt angegebenen Versuch) eine Bedingung erfüllt sein, die den elastischen Theil des Modells betrifft: Die Elasticität des Muskels nimmt mit steigender Dehnung zu. Die Dehnungscurve des Muskels ist keine gerade Linie, sondern hat hyperbolische Form. Die Spiralfedern, die am Modell den elastischen Antheil repräsentiren, ändern innerhalb der Grenzen, in welchen sie bei den Versuchen in Anspruch genommen werden, ihre Elasticität nicht merklich. Die Dehnungscurve der Spiralfedern ist annähernd eine gerade Linie. Damit nun der Modellversuch in entsprechender Weise gelingt, muss man eine Einrichtung treffen, die bewirkt, dass die Dehnungscurve des elastischen Antheils des Modells der hyperbolischen Dehnungscurve des Muskels annähernd entspricht. Das wird sehr leicht dadurch erreicht, dass man nicht eine, sondern mehrere Spiralfedern benützt und diese so anbringt, dass bei steigender Belastung nicht alle Federn gleichzeitig, sondern eine nach der andern, also erst nur eine,

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 36 N. F. Bd. 18 S. 358.

dann zwei, dann drei etc. Federn bei steigender Belastung in Anspruch genommen werden.

Die Bedeutung dieser Einrichtung für die Wirksamkeit der verkürzenden Kraft leuchtet ohne weiteres ein: Bei gleichbleibender Elasticität, also geradliniger Dehnungscurve, wächst der Abstand der anziehenden Theilchen mit steigender Belastung zu rasch; bei hyperbolischer Dehnungscurve sind bei Belastung durch das gleiche Gewicht die Bedingungen für die Arbeitsleistung der anziehenden Theile in Folge ihres geringeren Abstandes, bei gleich grosser elastischer Kraft der gespannten Federn, viel günstigere.

Unter diesen Bedingungen gelingen die Versuche am Modell ganz analog den entsprechenden Versuchen am Muskel. In der Fig. 6 ist *a* — *b* die Abscisse des unbelasteten, ruhenden Modells.

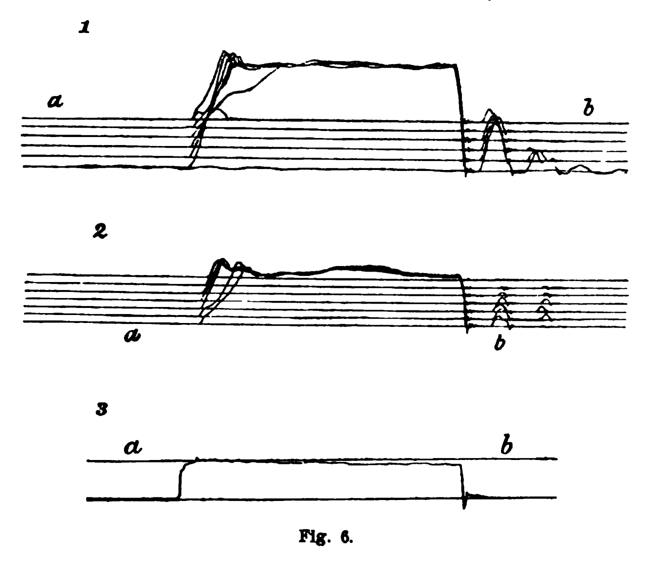


Fig. 6.

Es wurde zunächst das Gewicht (20 g) als Ueberlastung angebracht und die Maschine durch rasch aufeinander folgende, kurzdauernde Ströme in Thätigkeit (»Tetanus«) versetzt. Darauf wurde in den folgenden Versuchen das Modell immer stärker gedehnt, bis im letzten Versuch das Gewicht ganz als Belastung wirkte. Das Gewicht wurde in diesen Versuchen stets bis zu genau der gleichen Höhe gehoben.

In der Curve 2 ist a — b wieder die Abscisse des ruhenden, ungedehnten Modells. In dieser Versuchsreihe wurde der Hebel jedesmal um ein Stück gehoben und dann unterstützt, so dass das Modell sich erst um eine bestimmte Strecke leer verkürzte und dann erst das Gewicht ergriff. Auch in diesen Versuchen wurde das Gewicht stets bis zu derselben Höhe gehoben.

Curve 3 zeigt endlich einen Versuch, in welchem zunächst das Gewicht aufgesucht wurde, das als Ueberlastung wirkend von dem Modell gerade nicht mehr überwunden werden konnte. Darauf wurde das Gewicht als Belastung angebracht und genau bis zur Abscisse gehoben.

V. Wirkung von zwei kurzen in verschiedenem Abstand auf einander folgenden Magnetisirungen.

Um auch das Verhalten »superponirter Zuckungen« am Modell zu prüfen, bediente ich mich der oben beschriebenen Y-förmigen Elektrode. Durch Verschieben derselben gegen die Bahn der an der rotirenden Trommel befestigten Drahtbürste konnte der zeitliche Abstand der magnetisirenden Stromstösse beliebig variirt werden. In der Fig. 7 sind vier solche Curven wiedergegeben. Curve 1 zeigt die Verkürzung auf einen einzelnen Stromstoss. Die Curven 2, 3 und 4 sind mit wechselndem zeitlichem Abstand der Stromstösse gezeichnet worden.

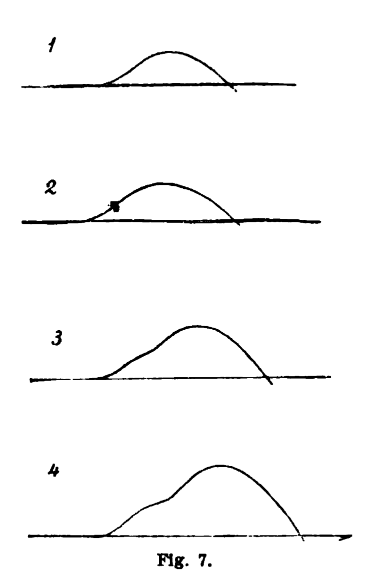


Fig. 7.

VI. Der Schwann'sche Versuch.

Dass der Schwann'sche Versuch nicht die Möglichkeit nach dem verkehrten Quadrat der Entfernung wirkenden Kräfte im Muskel widerlegt, ist schon von Hermann hervorgehoben worden. Die Einschaltung elastischer Theilchen zwischen die nach jenem Gesetz sich anziehenden würde genügen, um die

von Schwann beobachteten Erscheinungen hervorzurufen. Mein Modell zeigt die von Schwann für den Muskel gefundene Gesetzmässigkeit, wenn der Widerstand der elastischen Theilchen in bestimmter Weise mit der Verkürzung wächst, was sehr einfach durch die Einschaltung mehrerer Spiralfedern ähnlich der in Abschnitt IV angegebenen Weise gelingt.

Die mitgetheilten Modell-Versuche zeigen, dass eine ganze Reihe von Erscheinungen, die bei der Verkürzung des Muskels beobachtet und als specifische Eigenschaften der Muskelsubstanz angesprochen worden sind, sich als Resultirende bestimmter, relativ einfacher mechanischer Bedingungen darstellen lassen. Auch die als besonders charakteristisch geltende Fähigkeit des Muskels, die durch Reize von gleicher Intensität ausgelöste Energie den wechselnden Umständen, d. h. der Grösse der Belastung anzupassen, kann aus einfachen mechanischen Bedingungen abgeleitet werden.

Dass auch die Form der Verkürzung des Modells, d. h. die Darstellung der Verkürzung als Funktion der Zeit gut mit dem Verkürzungsvorgang beim Muskel übereinstimmt, lehren die mitgetheilten Curven.

Die Brauchbarkeit der benützten Analogie ist durch die vorliegenden Versuche keineswegs erschöpft, wie ich demnächst zu zeigen hoffe.

Ueber subcutane Hämoglobininjectionen.

Von

Dr. **A. Kuntzen** und Dr. **O. Krummacher.**[1])

Aus dem physiologischen Institut der thierärztlichen Hochschule.)

Einleitung.

Ueber Injectionen von Blutfarbstoff, sowohl in das Venensystem als unter die Haut, ist eine umfangreiche Literatur vorhanden. Die Versuche sind wohl in erster Linie in der Voraussetzung unternommen worden, für die Praxis verwerthbare Resultate zu erhalten, wenn auch dadurch eine Reihe von theoretischen Fragen angeregt und deren Lösung gefördert wurde.

Es ist ja eine bekannte Thatsache, dass bestimmte Zeit nach einer Blutentziehung die normale Anzahl der Blutkörperchen wiederhergestellt ist. Da also der Organismus die Fähigkeit und die Neigung besitzt, durch Blutentziehung vorlorene Blutkörperchen wieder zu ergänzen, so lag es nahe, zu untersuchen, ob er ihm fertig dargebotenes Hämoglobin mit zum Aufbau verwenden könne.

Wäre dies der Fall, so könnte man nach Blutverlusten durch Injection von Blutfarbstoff eine günstige Wirkung erwarten.

Was aber die Einwirkung von Hämoglobininjectionen auf die nicht künstlich erzeugten Anämien anbetrifft, so müssen von

1) Die Ergebnisse unserer Versuche sind kurz besprochen in den Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. zu München 1899, Heft 1.

vornherein zwei Arten derselben genau auseinandergehalten werden: Bei der ersten ist die Anzahl der Blutkörperchen eine normale, und nur der Hämoglobingehalt ist herabgesetzt. Diese Fälle könnten wohl — immer unter der Voraussetzung, dass subcutan einverleibtes Hämoglobin angesetzt wird — günstig beeinflusst werden.

Die zweite Art umfasst diejenigen Fälle, in welchen die Blutkörperchenanzahl vermindert ist. Hier liegen die Dinge etwas anders: Eine Heilung bedeutet eine Vermehrung der Blutkörperchen. Falls nun die mangelhafte Production der Blutkörperchen darin ihren Grund hat, dass den blutbildenden Organen nicht genügend Material zugeführt wird, so ist auch bei den letzteren Erkrankungen eine Besserung durch Hämoglobininjectionen zu erwarten; liegt dagegen die Ursache für die Verminderung der Blutkörperchen in einer Schädigung der blutbildenden Organe selbst, so wäre eine günstige Einwirkung durch Hämoglobininjectionen weniger wahrscheinlich.

Zur Prüfung der Frage, ob injicirtes Hämoglobin vom Organismus direct angesetzt werden könnte, war es nothwendig, über das Schicksal des injicirten Hämoglobins sich Klarheit zu verschaffen. Zunächst aber war diejenige Hämoglobinmenge festzustellen, welche ohne wesentliche Schädigung dem Thierorganismus einverleibt werden könnte.

I. Frühere Versuche.

Zur Lösung der Frage, wieviel Hämoglobin ohne wesentliche Schädigung einem Thiere eingespritzt werden kann, sind von den früheren Forschern schon werthvolle Beiträge geliefert worden. Da die Bedingungen, unter denen gearbeitet wurde, indessen sehr verschieden waren, namentlich was die Reinheit des Blutfarbstoffs anbetrifft, so ist es erklärlich, dass die Resultate nicht völlig übereinstimmten; ja eine allgemein giltige Antwort war überhaupt nicht zu erwarten.

Auf eine Besprechung der gesammten Literatur dürfen wir wohl verzichten.[1]) Wir beschränken uns auf die neueren und die bedeutsameren älteren Arbeiten.

1) Vgl. Münch. med. Wochenschr. 1888, No. 10 u. 11.

Die Versuche lassen sich eintheilen in solche mit ungereinigtem und mit gereinigtem, d. h. mindestens einmal krystallisirtem Hämoglobin. Zu den ersteren sind auch die Transfusionen mit andersartigem Blute zu rechnen, sei es dass lackfarbiges oder nur defibrinirtes Blut verwendet wurde, da die Blutkörperchen einer fremden Species bekanntlich im Organismus zu Grunde gehen und deshalb die gleiche Wirkung wie eine unreine Hämoglobinlösung haben müssen. In den meisten Fällen wurde mit Lammsblut gearbeitet.

Unter denen, welche solche Transfusionen ausgeführt haben, ist in erster Linie Worm-Müller[1]) zu nennen. Er fand, dass eine Vermehrung der Blutmenge um 20% bei Hunden den baldigen Tod verursachte, dass eine solche um 16% = 1,6 g pro Kilo Thier schwere Schädigungen hervorrief.

Ponfik[2]) beobachtete nach Transfusion einer 0,4 g Hämoglobin pro Kilo Thier entsprechenden Blutmenge erhebliche Störungen, bei 1,0 g den Tod.

Aehnliche Zahlen erhielt Landois[3]).

Naunyn[4]) sah nach Einverleibung lackfarbenen Blutes Hunde fast sofort verenden. Die verabreichte Dosis lässt sich aus seinen Versuchen zwar nicht genau angeben, sie betrug aber jedenfalls nicht mehr als 0,5 g pro Kilo Thier.

Bei den verendeten Thieren liessen sich regelmässig Thrombosen nachweisen. Dass aber die Gerinnungen nicht etwa, wie früher vielfach geglaubt wurde, durch das Hämoglobin sondern durch die gleichzeitig mit eingeführten Stromata untergegangener rother Blutkörperchen hervorgerufen wurden, ist im Laboratorium Alexander Schmidt's gezeigt worden: So konnten Sachssendahl[5]) und Bojanus[6]) von mehrmals umkrystallisirtem Pferdehämoglobin 1 g pro Kilo Thier intravenös injiciren, und sahen schlimmsten

1) Transfusion und Plethora, Christiania 1875, S. 107 ff.

2) Archiv f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 62 S. 3.

3) Transfusion des Blutes. Leipzig 1875.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 1 S. 1.

5) Ueb. gelöstes Hämoglobin im circulirenden Blute. Diss. Dorpat 1880.

6) Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Diss. Dorpat 1881.

Falles nur eine zwölfstündige Hämoglobinurie. Bei in gleicher Art verwendetem, aber nicht umkrystallisirtem Präparat, ging dagegen ein Kalb sofort zu Grunde, nachdem ihm 0,5 g pro Kilo Thier eingespritzt worden war.

Schon diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die schädigende Wirkung den mit dem Hämoglobin gleichzeitig eingeführten Verunreinigungen unter anderen den Stromatas zukommt, welche sich durch wiederholtes Krystallisiren entfernen lassen. Krüger[1]) hat dann noch den Nachweis geführt, dass in der That die Stromata die Gerinnung herbeiführen. Er konnte durch Injection von gereinigter Stromasubstanz Thrombosen mit dem sofortigen Tod des Thieres hervorrufen.

Freilich ist damit nicht gesagt, dass alle nach der Injection beobachteten Schädigungen auf Gerinnungen zurückzuführen sind, und dass unter allen Umständen die Blutkörperchen dafür verantwortlich zu machen wären. Es können wohl noch manche unbekannte Einflüsse mit in Frage kommen. Es geht dies daraus hervor, dass in den nachfolgenden Versuchen, die mit gereinigtem Hämoglobin angestellt sind, keine Uebereinstimmung hinsichtlich der schädlichen Wirkung sich zeigte. So hatte Benczúr[2]), obwohl er zweimal umkrystallisirtes Hämoglobin verwendete, verhältnismässig ungünstige Resultate: 1,1 bis 1,2 g pro Kilo Thier Hunden subcutan eingespritzt, verursachte bei einem Thiere hochgradige Hämoglobinurie (schwarz. Harn) und achttägige Albuminurie; bei einem anderen dreitägige Albuminurie. In einem Falle wirkte die gleiche Dosis tödtlich. Vielleicht, dass die Misserfolge zum Theil dem Umstande zuzuschreiben sind, dass das Hämoglobin zum Zwecke der Injection nicht in physiologischer Kochsalzlösung, sondern in destillirtem Wasser gelöst wurde.[3])

Jitta[4]) spritzte im Maximum 0,4 g pro Kilo Thier Kaninchen und Hunden ein, wonach die Thiere jedesmal Hämoglobinurie bekamen.

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 24 S. 189.
2) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1885, Bd. 36 Abs. 22.
3) A. Schmidt, Zur Blutlehre. Dorpat 1892.
4) Over experimenteele Hämoglobinaemia. Amsterdam 1885, S. 53.

Gorodecki[1]) und Anselm[2]) beobachteten gar keine pathologischen Folgen; freilich arbeiteten sie auch mit nur geringen Mengen. Der Erstere brachte 0,4, der letztere 0,5 g Hämoglobin pro Kilo Thier Hunden subcutan bei.

Wechselnde Resultate hatte von Starck[3]). Nach subcutaner Einverleibung von 1 g Hämoglobin pro Kilo Thier stellte sich bei einem Kaninchen starke Hämoglobinurie (blutrother Harn) ein. Bei anderen Kaninchen wurden unter scheinbar gleichen Bedingungen keine schlimmen Folgen beobachtet.

Stern[4]) verwendete von Grübler bezogenes Hämoglobin. Er sah nach intravenöser Einspritzung von 0,2 bis 0,5 g pro Kilo Thier bei Kaninchen starke Hämoglobinurie auftreten.

Schurig[5]) konnte einige Male 1 g Hämoglobin pro Kilo Thier Kaninchen subcutan injiciren, ohne Hämoglobinurie zu erhalten, in anderen Fällen trat jedoch schon bei 0,7 und 1 g pro Kilo Thier der Tod ein.

Die Resultate der genannten Forscher sind in der Tabelle S. 234 zusammengestellt. Sie sind nach der Menge des eingeflössten Blutfarbstoffs geordnet.

Aus den erwähnten Untersuchungen geht mit Sicherheit hervor, dass injicirtes Hämoglobin, insbesondere nicht gereinigtes, kein unschuldiges Mittel ist. Da nun ein Einfluss auf die Blutbildung noch nicht einmal sichergestellt ist und im günstigsten Falle noch grosse Schwierigkeiten bis zur therapeutischen Verwerthung überwunden werden mussten, so hat sich bei den meisten Klinikern die Ansicht gebildet, dass eine Wiederaufnahme der Experimente über Injectionen mit Hämoglobin verlorene Liebesmühe sei.

Demgegenüber sind vereinzelte andere Stimmen laut geworden: So vertritt Stadelmann[6]) die Ansicht, dass eine Durch-

---

1) Ueber den Einfluss des experimentell in den Körper eingeführten Hämoglobins auf Sercetion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1889.

2) Ueber die Eisenausscheidung in der Galle. Diss. Dorpat 1891.

3) Münch. med. Wochenschr. 1898, No. 3 u. 4.

4) Archiv f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 123 S. 1.

5) Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 41 S. 29.

6) Stadelmann, Der Icterus. S. 239. Stuttgart 1891.

Tabelle I.

a) Intravenöse Injectionen.

Autor	Thierart	Körpergewicht in g	Art der injicirten Substanz	Injicirte Hämoglobinmenge pro Kilo Thier	Resultat
Ponfick	Kaninchen	1000	Defibr. Lammsblut	0,08 g	Hämoglobinurie
»	Katze	2100	» »	0,2 »	»
»	Hund	5500	» »	0,2 »	»
Stern	Kaninchen	1000	Pferdehämoglobin	0,2 »	starke Hämoglobinurie
Ponfick	»	1000	Lammsblut	0,32 »	Tod
»	Katze	2100	»	0,4 »	Hämoglobinurie, erhebliche Störung
Jitta	Kan. u. Hund	?	Pferdehämoglobin (nicht umkrystall.)	0,44 »	starke Hämoglobinurie
Sachssendahl	Kalb	24500	Pferdehämoglobin (nicht umkrystall.)	0,5 »	sofortiger Tod
Stern	Kaninchen	1000	Pferdehämoglobin	0,5 »	starke Hämoglobinurie
Bojanus	Katze	2900	Pferdehämoglobin 2 mal umkrystall.	0,8 »	Dyspnoë, blut. Fäces, 24 stündiges Hämoglobinurie
»	»	1525	4 mal umkrystall. Pferdehämoglobin	0,9 »	unbedeutende Dyspnoë
Sachssendahl	»	2100	2 mal umkrystall. Pferdehämoglobin	1,3 »	keine Störungen
Worm-Müller	Hund	5500	Defibr. Lammsblut	1,9 »	Tod
Ponfick	»	5500	»	1,9 »	Tod.

b) Subcutane Injectionen.

Autor	Thierart	Körpergewicht in g	Art der injicirten Substanz	Injicirte Hämoglobinmenge pro Kilo Thier	Resultat
v. Starck	Hund	?	Pferdehämoglobin	1,0 g	blutrother Harn
Schurig	Kaninchen	1000	»	1,0 »	keine Störungen
Benczúr	Hund	5500	1 mal umkrystall. Pferdehämoglobin	1,2 »	3 tägige starke Hämoglobinurie (schwarzer Harn).

prüfung der Frage über die Transfusion des Blutes zu wichtigen, praktisch verwerthbaren Resultaten führen würde, wenn man statt des Blutes gut gereinigte Hämoglobinlösung verwenden würde und Quincke[1]) äusserte auf dem Internistencongress zu München, dass die subcutane Anwendung von reinem gelösten Hämoglobin sehr rationell erscheine.

Aber selbst wenn gar kein Nutzen für die Praxis heraussprānge, wird es sich immerhin verlohnen, nach dem Schicksal des injicirten Hämoglobins zu forschen, weil dadurch Licht über den Stoffwechsel des Hämoglobins verbreitet werden kann, über welchen unsere Kenntnisse noch sehr lückenhaft sind.

Sein Schicksal kann ein dreifaches sein:

1. Es kann in den Harn übergehen, d. h. unverändert wieder ausgeschieden werden;
2. es kann zersetzt werden;
3. es kann angesetzt werden.

Natürlich können alle drei Möglichkeiten bei verschiedenen Bruchtheilen gleichzeitig vorkommen. Ferner sind zwischen den Grenzfällen vollständiger Zersetzung und vollständigen Ansatzes Abstufungen möglich.

Dass nun nicht alles Hämoglobin in den Harn übergeht, war durch die früheren Untersuchungen sicher nachgewiesen. Es trat zwar meist Hämoglobinurie auf, aber bei den mit gereinigtem Hämoglobin injicirten Thieren doch meist nur von relativ geringem Grade und kurzer Dauer. Durch sorgfältige, an Gallenfistelhunden angestellte Versuche war ferner von Stadelmann[2]) und Gorodecki[3]) gezeigt worden, dass ein Theil des injicirten Blutfarbstoffes in Bilirubin umgewandelt wird.

Später konnten Quincke, Schurig, v. Starck und Andere nach Hämoglobininjectionen vermehrte Eisenreaction in Leber, Milz und Knochenmark nachweisen, woraus hervorgeht, dass ein eisenhaltiger Abkömmling des Hämoglobins im Körper sich auf-

1) Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 13. Congr. 1895, S. 171.

2) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 15, 16 u. 27.

3) Inaug.-Diss. Dorpat 1889.

speichert. Hämoglobin selbst konnte der eisenhaltige Stoff nicht sein, da dieses unzersetzt keine Eisenreaction gibt.

Also, Anhaltspunkte über das Schicksal des Hämoglobins lassen sich aus den früheren Arbeiten wohl finden. Ueber die Mengenverhältnisse, in denen die genannten Processe sich abspielen, war aber gar nichts bekannt, und die Frage, ob denn überhaupt Hämoglobin als solches angesetzt werden kann, war ganz unentschieden.

Es war zu hoffen durch einen Stickstoffbilanzversuch hierüber Aufschluss zu erhalten.

War nach der Einspritzung die Stickstoffvermehrung in den Ausscheidungen gerade so gross als die mit dem Hämoglobin eingeführte Stickstoffmenge, so musste man schliessen, dass alles Hämoglobin zersetzt worden sei; war die Stickstoffvermehrung aber geringer, so war ein Theil angesetzt worden, wobei allerdings noch fraglich blieb, ob dieser Antheil gerade als Hämoglobin abgelagert war. Doch liesse sich auch hierüber weiterer Aufschluss durch eine Eisenbilanz erhalten.

II. Eigene Versuche.

Da die ungünstigen Resultate, welche früher nach Einspritzung mit Hämoglobin erhalten worden waren, wohl zum grossen Theil auf Verunreinigungen zurückzuführen sind, suchten wir ein möglichst reines Präparat uns zu verschaffen:

a) Darstellung des Hämoglobins.

Der Eine von uns (Kuntzen) hatte schon 1888[1]) Versuche mit Pfeuffer's Hämoglobinsyrup angestellt, wozu ihm das Material in ausgiebiger Weise von Herrn Dr. Philipp Pfeuffer zur Verfügung gestellt worden war. Um die Substanz von mechanischen Verunreinigungen zu befreien, versuchte er später die verschiedensten Filtrirverfahren, jedoch ohne befriedigendes Resultat. Entweder erhielt er, wie bei Anwendung von Piefke's Asbestcellulose-Filtern, Kohle- und Chamberlain-Filtern kein klares

1) Münch. med. Wochenschr. 1888, No. 10 u. 11.

Filtrat, oder es trat, wie bei Benutzung von Bergefeld-Filtern bei Lösungen von einer für unsere Zwecke nöthigen Concentration bald Verstopfung der Poren ein.

Auch spanische Erde[1]) erwies sich als unbrauchbar, weil zugleich mit den Verunreinigungen auch erhebliche Mengen Hämoglobin zurückgehalten wurden, so dass die schliesslich erhaltene Hämoglobinlösung äusserst verdünnt war. An Klarheit war sie allerdings allen auf andere Weise erhaltenen Filtraten weit überlegen.

Wir entschlossen uns daher, das Hämoglobin durch Krystallisation aus Pferdeblut darzustellen.

Wir befolgten im Allgemeinen die von Zinnofsky[2]) angegebene Methode, welche sich von derjenigen Hoppe-Seyler's hauptsächlich dadurch unterscheidet, dass die Blutkörperchen nicht mit Chlornatriumlösung gewaschen werden.

Das Verfahren ist in Kurzem Folgendes: Man lässt Pferdeblut stehen bis die Blutkörperchen sich bis etwa auf $^1/_3$ des ursprünglichen Volumens gesenkt haben. Nach Abheben des Serums wird der Blutkörperchenbrei mit der dreifachen Menge destillirten Wassers von 38^0 versetzt, und pro Liter Flüssigkeit 2 ccm Aether hinzugegeben.

Die auf 0^0 abgekühlte Lösung wird hierauf mit $^1/_4$ Volumen Alkohol von 96 (Vol.-Proc.) unter Umrühren vermischt, und dreimal 24 Stunden in einer Kältemischung stehen gelassen. Die gebildeten Krystalle haben sich dann soweit abgesetzt, dass die darüberstehende Flüssigkeit abgehebert und durch 20$^0/_0$ Alkohol ersetzt werden kann.

Nach weiterem 12stündigen Stehenlassen in der Kälte wird die Waschflüssigkeit entfernt und durch Wasser ersetzt. Nach abermals 12 Stunden werden die Krystalle auf Colirtüchern aus Gaze gesammelt und der Krystallbrei im dreifachen Volumen Wasser von 38^0 im Vacuum gelöst.

Zur Reinigung werden die Krystalle noch zweimal auf gleiche Weise umkrystallisirt. Der zuletzt erhaltene Brei wurde

1) Von Prof. Soxhlet empfohlen.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1885, Bd. 10.

zum Zwecke der Injection in einer Chlornatriumlösung von 0,7 % gelöst. Bei einigen Versuchen wurde noch so viel KOH zugesetzt, bis eben eine alkalische Reaction auf Curcuma auftrat. Die zur Einspritzung verwendete Lösung war vollkommen klar und liess auch unter dem Mikroskop keine morphotischen Elemente erkennen.

Die angegebene Methode führt schneller als das früher eingeschlagene Verfahren zum Ziele und ist, wie Zinnofsky's Zahlen beweisen, das so erhaltene Präparat als rein anzusehen.

Aber auch diese Darstellungsweise hat noch ihre Mängel. Zum dreimaligen Umkrystallisiren sind immerhin 16 Tage erforderlich, ein Zeitraum, der an die Widerstandsfähigkeit des Hämoglobins wohl zu hohe Anforderungen stellt, denn nach der zweiten Krystallisation konnte durch spektroskopische Untersuchung in einer Concentration, welche allerdings die Oxyhämoglobinstreifen noch lange nicht getrennt erkennen liess, die Methämoglobinlinie wahrgenommen werden. Auch zeigte sich häufig an der Oberfläche ein ganz zartes Häutchen, dessen Natur mikroskopisch nicht festgestellt werden konnte.

In der Voraussetzung, dass diese Veränderung mit dem langen Verweilen unter Weingeist zusammenhänge, haben wir versucht, ob man zur Fällung sich mit geringen Alkoholconcentrationen begnügen könne. Es zeigte sich jedoch, dass mit der Verminderung des Alkoholzusatzes die Geschwindigkeit der Krystallisation abnimmt.

Bei einem Zusatz von $^1/_4$ Vol. Alkohol (96 %) wurde nach 48 Stunden, bei $^1/_6$ nach 60, und bei $^1/_8$ erst nach 72 Stunden eine genügende Krystallmasse erhalten.

Zur Trennung der Krystalle von der Mutterlauge bezw. der Waschflüssigkeit haben wir mehrere Methoden versucht. Die Zentrifuge, welche schon Preyer und später Hüfner mit Erfolg benutzt haben, bot uns keinen Vortheil, da uns nur ein Apparat mit relativ geringer Umdrehungsgeschwindigkeit zur Verfügung stand. Ebensowenig nützte Filtration mit der Nutsche, weil die Filtrirgeschwindigkeit sehr schnell abnahm. Wir kamen deshalb immer wieder auf das oben angegebene Verfahren zurück, nach dem Absitzen der Krystalle zunächst zu decantiren, und dann den Brei auf Gazekolirtüchern zu sammeln.

Wir haben auch einmal die den Krystallen anhaftende Flüssigkeit von unglasirten Thontellern aufsaugen lassen, sind jedoch davon zurückgekommen, weil dabei sehr rasch Methämoglobin entsteht.

Durch Behandeln der Krystalle mit warmem Wasser liessen sich nur schwer concentrirtere Lösungen erhalten, auch wenn durch Verreiben mit dem Pistill für eine Verteilung gesorgt war. Dagegen tritt die Lösung im Verlauf einer halben Stunde fast vollständig ein, wenn man das Hämoglobin mit der nöthigen Wassermenge im Vacuum bei 38° erwärmt.[1]) Wir bedienten uns hierzu starkwandiger 2 Liter fassender Kolben, welche mit einer Körtingschen Pumpe in Verbindung standen. Die Lösung erfolgt im Vacuum besser, weil das sauerstofffreie Hämoglobin leichter löslich ist als das Oxyhämoglobin. Um die Reduction des Oxyhämoglobins zu beschleunigen, versuchten wir einmal während der Evacuirung gleichzeitig Kohlensäure einzuleiten. Es traten aber sofort grosse nadelförmige Krystalle auf, welche das Aussehen von Methämoglobin hatten.[2])

b) Welche Hämoglobinmengen sind dem Thiere ohne Schädigung einzuverleiben?

Bevor wir an die eigentlichen Versuche über das Schicksal des subcutan eingespritzten Hämoglobins herangehen konnten, musste erst festgestellt werden, wie viel von dem nach der genannten Methode dargestellten Blutfarbstoff einem Thiere ohne wesentliche Schädigung eingespritzt werden konnte.

Die zur Entscheidung dieser Frage nothwendigen Versuche hat der eine von uns (Ku) an mehreren Thieren ausgeführt: Es wurde immer thunlichst aseptisch verfahren. Die subcutane Injection der erwärmten Lösung geschah an mehreren Stellen des Rückens unter sanfter Massage mit einfacher Glasspritze. Die Nadel wurde von derselben Einstichstelle nach verschiedenen Richtungen verschoben, so dass für gewöhnlich auf den gleichen Raum nur 25 ccm Flüssigkeit trafen. Die einverleibte Hämoglobin-

---

1) Wir verdanken diesen Kunstgriff Herrn Prof. E. Voit.

2) Vielleicht liesse sich dies Verfahren zur Darstellung von Methämoglobin verwerthen.

Menge wurde aus ihrem Trockengehalt berechnet. Die Temperatur der Thiere wurde per rectum in der Regel abends gemessen.

Versuch I.

Versuchsthier: Meerschweinchen.
Gewicht: 370 g.
Menge der Injectionsflüssigkeit: 20 ccm.
Injicirt pro Kilo Thier: 2 g Hämoglobin.

Das Hämoglobin war unter Zusatz von Chlornatrium und Alkali gelöst worden. Das Präparat, dessen Herstellung 16 Tage in Anspruch genommen hatte, war stark methämoglobinhaltig.

Datum	Allgemeine Bemerkungen	Temp. des Thieres	Harn				
			Menge in ccm	Farbe	Eiweiss	Hämoglobin	Mikrosk. Befund
11. III. 98	Injection 11 h Vormittags						
Abends		37°	25	röthlich	fehlt	Methämoglobinstreifen vorhanden	Nichts patholog.
12. III. Früh	Thier munter, frisst gut		43	blassroth	»	Oxyhämoglobinstreifen. Heller-sche Probe positiv	»
Abends	Thier munter, frisst wenig	37°	15	»	»	Ebenso	»
13. III. Früh		.	9	gelb, trübe	unsicher	Nichts	»
Abends	Thier todt		sehr gering	gelb	fehlt	»	»

Section: Beim Hautschnitt findet sich an der Injectionsstelle etwas blutig gefärbte Flüssigkeit. Mikroskopisch sind darin weisse Blutkörperchen nachweisbar. Das Unterhautbindegewebe an dieser Stelle in ödematösem Zustande. Infectiöse Veränderungen fehlen. Die Muskulatur an der Injectionsstelle braun verfärbt.

Die Harnblase enthält wenig gelben sauren Harn ohne Hämoglobin. Eiweissreaction unsicher.

Brust- und Bauchhöhle ist frei von Flüssigkeit.

Die Lunge leicht hypostatisch.

Die Niere zeigt makroskopisch nichts auffallendes. Sie ging für die mikroskopische Untersuchung verloren.

Versuch II.

Versuchsthier: Kaninchen.
Gewicht: 1290 g.
Menge der injicirten Flüssigkeit: 17,5 ccm.
Injicirt pro Kilo Thier: 0,51 g Hämoglobin.
Die Herstellung des Präparates hatte 17 Tage gedauert.

Datum	Allgemeine Bemerkungen	Temp. des Thieres	Harn				
			Menge in ccm	Farbe	Eiweiss	Hämoglobin	Mikrosk. Befund
12. III. Früh	10 h Injection						
Abends		39,1°	84	blassgelb	schwache Trübung mit Essigsäure und Ferrocyankalium	fehlt	nichts patholog.
13. III. Früh				blassgelb	vorhanden	»	»
Abends		39,0°					
14. III. Früh	Thier frisst gut		30		Ferrocyankalium u. Essigsäure ergibt nur schwache Opalescenz	»	»
Abends		39,6°					
15. III. Früh			60	gelb und trübe	dasselbe Reagens gibt Trübung	»	
Abends		39,2°					
16. III. Früh	Thier frisst gut		50		kein Eiweiss	»	

Versuch III.

Versuchsthier: Kaninchen.
Gewicht: 3290 g.
Menge der injicirten Flüssigkeit: 65 ccm.
Injicirt pro Kilo Thier: 0,4 g.

Die Darstellung des Präparates hatte 18 Tage gedauert. Die injicirte Flüssigkeit zeigte unter dem Mikroskop kleinste Kryställchen.

24 Stunden nach der Einspritzung war noch kein Hämoglobin und kaum Eiweiss im Harn erschienen. Nach 36 Stunden erfolgte ein Abortus, in Folge falscher Katheterführung.

Das Thier war schon am nächsten Tage bei bestem Appetit und zeigte weiter nichts auffallendes, weshalb die Beobachtungen nicht fortgesetzt wurden.

Versuch IV.

Versuchsthier: Kaninchen (schon im Versuch II benützt).
Gewicht: 1814 g.
Menge der injicirten Flüssigkeit: 87,4 ccm.
Injicirt pro Kilo Thier: 1,5 g.

Die Herstellung des Präparates hatte 12 Tage gedauert. Es wurde unter Zusatz von Chlornatrium und einer Spur Kalilauge gelöst. Die Lösung war methämoglobinhaltig.

Datum	Allgemeine Bemerkungen	Temp. des Thieres	Harn				
			Menge in ccm	Farbe	Eiweiss	Hämoglobin	Mikrosk. Befund
5. V. 1898 Abends	Injection	39,1°					
6. V.	Thier munter, frisst gut	39,7°	143	gelb, trübe	Ferrocyankalium u. Essigsäure ergaben leichte Trübung	fehlt	nichts pathologisches
7. V.	Injectionsstellen normal	39,1°	80	gelbbraun und trübe	dasselbe Reagens ergibt Flockenbildung	»	»
8. V.	Thier munter, frisst weniger gut	39,3°					
9. V.	wie 8. V.	39,3°	75	gelbbraun	nur bei Essigsäure und $HgCl_2$ schwache Trübung, alle anderen Proben negativ	»	»
10. V.	Thier frisst gut	38,8°	134	gelb	fehlt	»	»

Körpergewicht am Schluss: 1885 g.

Versuch V.

Versuchsthier: Kaninchen (schon im Versuch III benützt).
Gewicht: 3250 g.
Menge der injicirten Flüssigkeit: 62 ccm.
Injicirt pro Kilo Thier: 1,3 g.

Die Herstellung des Präparates hatte 12 Tage gedauert. Es wurde in einer 0,7 proc. schwach alkalischen Chlornatriumlösung gelöst. Die Lösung war schwach methämoglobinhaltig.

Datum	Allgemeine Bemerkungen	Temp. des Thieres	Harn				
			Menge in ccm	Farbe	Eiweiss	Hämoglobin	Mikrosk. Befund
3. VI. Ab.	Injection						
4. VI.	Injectionsstellen normal	41,1°	215	bräunlich-gelb trübe	I[1]) nichts II leichte flockige Trübung	fehlt	nichts abnormes
5. VI. Früh	frisst weniger	40,0°	100	bräunlich trübe	vorhanden	»	Cylinder u. Epithelien vereinzelt
Abends		40,2°	20	»	Eiweissreactionen schwache Trübung	»	Leucocyten mit Theilungsformen. In einer Zelle braungelbe Schollen
6. VI.	säuft gierig Wasser, schleimiger Koth	40,2°	.35	braun	vorhanden	»	Leucocyten und bräunliche Schollen
7. VI.	frisst wenig, säuft Wasser	40,2°					
8. VI.	frisst gut	39,8°	120	braun	I und II positiv, doch sind die Niederschläge nicht compact	»	Leucocyten und wenige polyedrische Zellen mit Kernen und theilweise mit gelbbraun. Schollen. Cylinder unsicher
9. VI.	auf der Brust findet sich eine teigige wallnussgrosse Geschwulst mit Krusten	39,6°	135	braun	ganz schwache Opalescenz bei I und II	»	Leucocyten und Nierenepithelien zu bemerk. Cylinder nicht sicher

Gewicht am Ende des Versuches: 330 g.

Versuch VI.

Versuchsthier: junger Hund.
Gewicht: 4025 g.
Menge der injicirten Flüssigkeit: 78 ccm.
Injicirt pro Kilo Thier: 1,3 g Hämoglobin.
Das Präparat war dasselbe wie in Versuch V.

---

1) I bedeutet Kochprobe unter Zusatz von HNO_3.
II bedeutet Probe mit Ferrocyankalium und Essigsäure.

Datum	Allgemeine Bemerkungen	Temp. des Thieres	Harn				
			Menge in ccm	Farbe	Eiweiss	Hämoglobin	Mikrosk. Befund
3. VI. Ab.	Injection	38,5°	112	hellgelb	fehlt	fehlt	nichts abnormes
4. VI. 7 h Morg.	Hund munter, frisst gut. Injectionsstelle etwas empfindl.		100	»	»		Leucocyten kaum vermehrt. Einzelne Blutkörperchen. Cylinder unsicher
9 h Morg.			20	röthlich	mit den Reagentien entsteht schwache Trübung	sowohl die spektroskopische als Heller-sche Probe posit.	
4. VI. Ab.		38,5°	180	»	»	»	
5. VI. Morgens	Hund munter	38,3°	70	hellroth	Eiweissproben positiv	vorhanden	wenige polyedrische Zellen, sonst nichts abnormes
Mittags			40	hellbraun	schwache Eiweissreactionen	fehlt	
Abends		38,4°	110	hellgelb		»	
6. VI. Früh	Die Injectionsstelle normal		110	»	II[1]) gibt schwache Opalescenz	»	Leucocyten kaum vermehrt, vereinzelte Epithelien
Abends	Thier sehr munter	38,2°	200	»	»	»	»
7. VI. Früh	Thier sehr munter		200	»	ganz schwache Opalescenz	»	nichts abnormes
Abends		38,2°	190	»	fehlt	»	»
8. VI. Früh			95	grünlich gelb	II[1]) leichte Trübung	»	Leucocyten spärlich, vereinzelte Nierenepithelien, Cylynder zweifelhaft
Abends		38,2°	142	»	II[1]) schwächste Opalescenz	»	»
9. VI. Früh			64		»	»	Leucocyten spärlich
Abends		38,2°					
10. VI.		38,4°	100	»	II[1]) kaum schwache Opalescenz	»	vereinzelte Leucocyten

Gewicht am Schlusse des Versuches: 4070 g.

1) II = Probe mit Ferrocyankalium und Essigsäure.
I = Probe mit HNO_3 Zusatz und Kochen.

Versuch VII.

Versuchsthier: junger Hund (schon im Versuch VI benutzt).

Datum	Allgemeine Bemerkungen	Blutkörperchenzahl in cmm (Million)	Temp. des Thieres	Harn				
				Menge in ccm	Farbe	Eiweiss	Hämoglobin	Mikrosk. Befund
22. VI. 5 U. Abds.	Blutentziehung	6,0						
6 » »	Injection							
7 » »	Thier munter, säuft Wasser		38,9°	gering	rosa	vorhanden		
23. VI Früh	Thier munter, frisst gut, säuft 55 ccm Wasser. An d. Injectionsstelle noch erbsengrosse Geschwulst. Von jetzt ab 5 g Fett mehr in der Nahrung			121	dunkelgelb mit einem Stich ins Rothe	vorhanden	vorhanden	keine Cylin- der. Niere[illegible] epitheli[illegible] nur ver[illegible] zelt. Ro[illegible] Blutkörp[illegible] chen zwei- felhaft
6 U. Abds.		4,18	39,0°	268				
24. VI.				175	bräunlichgelb	Bei I[1] keine Trübung, bei II[1] schwache Opalescenz	fehlt	Leucocyt[illegible] spärlich. Vereinzel[illegible] Nierenep[illegible] thelien. C[illegible] linder ni[illegible] nachwei[illegible] bar. Ro[illegible] Blutkörp[illegible] chen zw[illegible] felhaft.
6 U. Abds.			38,4°					
25. VI.	sehr munter, säuft 37 ccm Wasser. Wunde am Halse ohne Reaction			172	hellgelb, schwach wolkig getrübt	II schwache Trübung	fehlt	Vereinzel[illegible] polyedri- sche Zel[illegible] Leucocyt[illegible] zwei geschwä[illegible] te Zellen. Rothe Bl[illegible] körperch[illegible] unsicher. Cylind. fe[illegible]
6 U. Abds		5,28	38,6°					
26. VI.	Thier munter, säuft 20 ccm Wasser		38,6°	150	hellgelb, fast klar	I ergibt keine, II schwache Trübung	fehlt	Epithelien unsicher, sonst nicht[illegible] Abnorm[illegible]
27. VI.			38,4°	130	»	fehlt	fehlt	nichts Patholog[illegible] sches
28. VI. 6 U. Abds.		6,0	38,5°	150	»	»	»	»

1 I = Kochprobe und Zusatz von HNO_3.
II = Ferrocyankalium und Essigsäure.

Gewicht: 4180 g.
Menge der injicirten Flüssigkeit: 77,7 ccm.
Injicirt pro Kilo Thier: 1,3 g Hämoglobin.

Der Hund erhält nahezu eisenfreie Kost, nämlich 40 g Reis mit 140 ccm Wasser gekocht, 15 g Eucasin, 10 g (später 15 g) Fett und 1 g Fleischextract.

Vor der Injection werden aus der Vena jugularis unter Cocaïn-Morphiumfiltrations-Anästhesie 54 ccm Blut entzogen = 16,8 % der Gesammthämoglobinmenge.

Die Herstellung des Präparates hatte 15 Tage in Anspruch genommen. Es wurde in verdünnter, schwach alkalischer Chlornatriumlösung gelöst.

Körpergewicht am Ende des Versuches 4040 g.

Das Befinden der Thiere war nach der Injection kaum verändert mit der einzigen Ausnahme des Meerschweinchens, welches nach drei Tagen verendete. Dies hatte aber auch die unverhältnismässig grosse Dosis von 2 g pro Kilo Thier erhalten. Auch war das verwendete Präparat sicher verunreinigt, weshalb dieser Versuch mit den übrigen eigentlich nicht verglichen werden dürfte. Die Temperatursteigerungen waren nur gering, während Benczúr, der allein von allen Forschern darüber Angaben gemacht hat, Temperaturen von über 40° beobachtete. Die Fresslust war normal, Störungen, wie sie Andere, namenlich nach Transfusion mit andersartigem Blute gefunden haben, z. B. Cyanose, Dyspnoë, Erbrechen, blutige Darmausscheidungen, blutigen Humor aquaeus oder gar Anzeichen von Thrombosen haben wir niemals wahrgenommen.

Local schienen die Injectionen trotz Massage offenbar nur wenig schmerzhaft. Längstens nach 24 Stunden war zwischen der Injectionsstelle und der Umgebung kein Unterschied mehr wahrzunehmen.[1]) Infectionserscheinungen blieben aus, woraus jedenfalls zu ersehen ist, dass die Präparate trotz der in warmer Jahreszeit vorgenommenen Herstellung, welche sehr häufig über 14 Tage dauerte, nahezu als keimfrei angesehen werden durften.

Die auffälligsten und am besten zu controlirenden Erscheinungen sind die seitens der Niere: Es kommen in Betracht

1) Bei Kaninchen V fand sich ein Abscess, jedoch an einem von der Injectionsstelle weit entfernten Orte, so dass an einen Zusammenhang mit der Injection kaum gedacht werden kann.

Albuminurie, Hämoglobinurie und Beimischung geformter Elemente. Die Albuminurie war zweifellos eine sehr unbedeutende, der Nachweis häufig sogar unsicher. Eine quantitative Bestimmung wäre kaum möglich gewesen. Die Hämoglobinurie war ebenfalls nur sehr gering (die Harnfarbe war schlimmsten Falles rosa bis rothbraun) und bestand nie länger als 36 Stunden, während z. B. Benczúr, der über die pathologischen Befunde die eingehendsten Mittheilungen gemacht hat, dreitägige Hämoglobinurie (schwarze Harnfarbe) und noch am sechsten Tage beträchtliche Albuminurie beobachtete.

Was die geformten Elemente anlangt, so waren Leukocyten an Zahl wohl vermehrt. Epithelzellen zeigten sich nur in geringer Menge. Manchmal waren rostfarbene Splitter wahrzunehmen. Deutliche Bilder von Cylindern fanden sich nur in einem Falle bei Kaninchen V.

Bei allen Thieren waren diese pathologischen Erscheinungen von kurzer Dauer.

Gegenüber den von anderen Autoren gemachten Harnbefunden musste demnach entschieden angenommen werden, dass das von uns nach der angegebenen Methode hergestellte Hämoglobin einen wesentlich geringeren deletären Einfluss auf die Organe, insbesondere die Niere, ausübte, als die bis dahin verwendeten Präparate.

Damit steht auch im Einklang, dass wir mit der auf einmal einverleibten Gabe höher hinaufgehen konnten. Dosen von 1,3 bis 1,5 g pro Kilo Thier konnten fast ohne schädliche Folgen verabreicht werden. In der Tabelle auf S. 248 sind die Ergebnisse sämmtlicher Versuche zusammengestellt.

c) Das Schicksal des Hämoglobins im Thierkörper.

Nachdem durch die vorausgegangenen Versuche festgestellt war, dass ohne wesentlichen Schaden etwas über 1 g pro Kilo den Thieren subcutan einverleibt werden darf, suchten wir auch über das Schicksal des injicirten Hämoglobins im Organismus Aufschluss zu erhalten, und zwar in der Weise, dass wir einem Thiere eine gewisse Menge Hämoglobin injicirten und einige

Tabelle II.

Thierart	Gewicht in g	Menge d. injicirten Hämoglobins in g		Pathol. Erscheinungen nach der Injection
		absolut	pro Kilo Thier	
Meerschweinch.	370	0,8	2,2	Stirbt nach 3 Tagen.
Kaninchen . .	1290	0,7	0,5	Schwache Eiweissreaction im Harn.
» . .	3290	1,3	0,4	(Harn konnte nicht geprüft werden.)
» . .	1814	2,7	1,5	Schwache Eiweissreaction im Harn.
» . .	3250	4,2	1,3	Schwache Eiweissreaction im Harn.
Hund	4025	5,3	1,3	Etwas Hämoglobin u. Eiweiss im Harn.
»	4180	6,5	1,5	

Zeit vorher und nachher die Stickstoff- und Eisenmengen der Einnahmen und Ausgaben verfolgten.

Um möglichst günstige Bedingungen für die Verwerthung des Hämoglobins zu erhalten, fütterten wir eisenarme Nahrung, und entnahmen dem Thiere einige Tage vor der Injection durch Blutentziehung annähernd soviel Hämoglobin als ihm subcutan einverleibt werden sollte.

Es wäre allerdings noch günstiger gewesen, unmittelbar nach der Blutentziehung, das Hämoglobin zu injiciren. Da aber durch frühere Versuche festgestellt worden ist, dass ein Aderlass nicht ohne Einfluss auf die Eiweisszersetzung bleibt, musste erst die Wiederherstellung des Stickstoffgleichgewichts abgewartet werden.

Die Arbeitstheilung wurde in der Weise durchgeführt, dass der Eine von uns (Kuntzen) die Darstellung des Hämoglobins, die klinischen Untersuchungen, sowie die Blutkörperchenzählungen, der Andere (Krummacher) die chemischen Analysen ausführte.

Als Versuchsthier diente eine 9 Kilo schwere Hündin. Der Versuchstag dauerte von 9 Uhr Abends bis 9 Uhr Morgens. Das Thier erhielt täglich die gleiche Nahrungsmenge von bekannter Zusammensetzung, nämlich 20 g Eucasin, 60 g Reis, 25 g Schweinefett und 1 g Liebigsches Fleischextract. Die Tagesrationen wurden vor dem Versuch abgewogen und gleichzeitig Proben

für die Analysen entnommen. Der Reis wurde mit 240 ccm Wasser 20 Minuten lang im strömenden Dampfe gekocht, dann Fleischextract, Eucasin und Fett gleichmässig darin vertheilt.

Dieselbe Nahrung wie während des Versuches hatte der Hund schon einige Tage vorher erhalten, so dass er sich beim Beginn im Stickstoffgleichgewicht befand.

Die Stickstoffbestimmungen, auf welche es in erster Linie ankam, wurden sowohl in der Nahrung als in den Excreten nach der Kjeldahl-Wilfarth-Argutinskyschen Methode ausgeführt.

Zur Eisenbestimmung wurde Anfangs die von Hamburger angegebene Methode angewandt, bei welcher das als Sulfat gelöste Ferrisalz durch Reduction mittelst Schwefeldioxyds in Ferrosalz umgewandelt und letzteres nach Marguerite mit Kaliumpermanganat titrirt wird. Auf diese Weise wurde das Eisen im Harn bestimmt. Bei der Analyse aller übrigen Substanzen wurde ein etwas anderes Verfahren eingeschlagen, welches in einem Anhang näher beschrieben werden soll.

Analyse der Nahrung.

a) Stickstoffbestimmungen.

Eucasin: 100 g trocken gaben 14,12 g N. Da das lufttrockene Präparat 92,56 % Trockensubstanz enthielt, so wurden mit 20 g verfütterter Menge 2,61 g N eingeführt.

Reis: 100 g Trockensubstanz enthielten 1,23 g N. Da die lufttrockene Masse 86,56 % Trockensubstanz enthielt, so waren in den verfütterten 60 g Reis 0,64 g N.

Für 1 g Liebigsches Fleischextract wurde im Mittel gefunden 0,09 g N.

b) Eisenbestimmungen.

Eucasin:	1. 100 g lufttr. Substanz enthielen	13,30 mg Fe	13,30 i. Mittel
	2. » » » »	13,30 » »	

Demnach sind in 20 g 2,66 mg Fe enthalten.

Reis:	1. 100 g lufttr. Subst. enthalt.	6,30[1]) mg Fe	3,83 mg Fe im Mittel
	2. » » » » »	3,05 » »	
	3. » » » » »	2,13 » »	

1) Wahrscheinlich fehlerhaft.

Demnach in 60 g im Mittel 2,30 mg Fe.

Fleischextr. 1. 100 g lufttr. Subst. enthalten 13,4 mg Fe } 14,0
2. » » » » » 14,5 » » } im Mittel

Demnach sind in 1 g Fleischextract 0,14 mg Fe enthalten.

Also wurde mit der Nahrung eingeführt:

Stickstoff		Eisen	
mit dem Eucasin	2,61 g	mit dem Eucasin	0,00266 g
mit dem Reis	0,64 »	mit dem Reis	0,00230 »
mit dem Fleischextr.	0,09 »	mit dem Fleischextr.	0,00014 »
Summa	3,34 g	Summa	0,0051 g

Die weitere Versuchsanordnung ergibt sich aus Tabelle III auf S. 251.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurden dem Thiere am ersten Versuchstage 11 Uhr 20 Minuten 96[1]) g Blut, das heisst 13 % der Gesammtblutmenge unter Anwendung von Cocain-Morphiumanästhesie entzogen. Nimmt man eine mittlere Zusammensetzung des Hundeblutes an, so hat der Körper durch den Aderlass annähernd 3,6 g Stickstoff und 0,046 g Eisen verloren.

Nach der Blutentnahme geht in Uebereinstimmung mit früheren Untersuchungen die Stickstoffmenge der Ausscheidungen etwas in die Höhe.[2]) Am dritten Versuchstage war das Thier

1) Bei der Operation ging etwas Blut verloren. Es wurde mit Schwämmeln ausgetupft, und seine Menge in dreifach verschiedener Weise zu ermitteln gesucht:

1. Calorimetrisch, indem als Vergleichsflüssigkeit das Blut desselben Hundes in bestimmter Verdünnung diente. Wir benutzten das Wolff'sche Calorimeter, beschrieben in Krüss, Calorimetrie, Hamburg 1891.

2. Aus einem Vergleich der Trockensubstanz mit derjenigen des Blutes.

3. Aus einem Vergleich der aschefrei gedachten Trockensubstanz mit der organischen Substanz des Blutes.

Es ergab sich nach 1. 30,4 g Blut
2. 32,9 » »
3. 28,7 » »

Die beiden ersten Bestimmungen geben wahrscheinlish zu hohe Werthe, weil die Verunreinigungen nicht berücksichtigt sind.

Diese konnten aber bei 1. Licht absorbiren, bei 2. mussten sie die Trockensubstanz vermehren. Die unmittelbar mit der Spritze aus der Vena jugularis entnommene Blutmenge betrug, 67,15 g, also im Ganzen, wenn wir 3. gelten lassen, wueden 67,15 + 28,66 = 96 g Blut entzogen.

2) Bauer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 8 S. 567.

Tabelle III.

Periode	Versuchstag	Körpergew. zu Anfang des Tages in g	N in der Nahrung in g	N ausgeschieden in g			Fe in der Nahrung in mg	Fe ausgeschieden in mg			Temperatur des Thieres	Temp. d. Umgeb. i. Mittel	Bemerkungen
				im Harn	im Koth	im Ganz.	pro Tag im Mittel	im Harn	im Koth	im Ganz.			
Vorperiode	5 Tage						5,1	0,4	10,4	10,8			
							»	»	»	»			
							»	»	»	»			
							»	»	»	»			
							»	»	»	»			
I. Per.	1	9520	3,34	3,92	0,28	4,20	»	0,2	7,4	7,6		17,6	11 h 20' Vormittags: Entziehung von 96 g Blut
	2	9410	»	3,32	»	3,60	»	»	»	»	38,5	17,6	
	3	9380	»	3,07	»	3,35	»	»	»	»		17,2	
II. Periode	4	9420	»	3,85	»	4,13	»	0,4	7,0	7,4		17,0	6 h 15' Abends: Hämoglobininject.: 211 ccm.
	5	9420	»	4,29	»	4,57	»	»	»	»	39,3	16,8	
	6	9225	»	3,76	»	4,04	»	»	»	»	38,6	16,7	
	7	9180	»	3,56	»	3,84	»	»	»	»	37,9	16,4	
	8	9170	»	3,35	»	3,63	»	»	»	»		16,5	
	9	9150	»	3,18	»	3,46	»	»	»	»		16,6	
	10	9100	»	3,15	»	3,43	»	»	»	»		16,7	
	11	9070	»	3,06	»	3,34	»	»	»	»		16,8	

wieder im Stickstoffgleichgewicht. 9 Stunden nach dem Anfang des vierten Tages wurden nun 8 g Hämoglobin mit 1,35 g Stickstoff in das Unterhautbindegewebe des Rückens injicirt unter Anwendung der oben beschriebenen Vorsichtsmassregeln, das gibt 0,85 g Hämoglobin pro Kilo Thier.

Der verwendete Blutfarbstoff, zu dessen Herstellung 16 Tage nothwendig gewesen waren, zeigte in einer Concentration, bei welcher die Oxyhämoglobinstreifen noch nicht getrennt zu erkennen waren, eine schwache Methämoglobinlinie. Er war in Chlornatriumlösung von 0,7 % gelöst worden. Das eingespritzte Flüssigkeitsvolumen betrug 202 ccm.

Die Hämoglobinlösung war folgendermaassen zusammengesetzt:

Die Trockenbestimmung ergab nach Abzug der Asche:
$\left.\begin{matrix}8{,}161\\8{,}156\end{matrix}\right\}$ im Mittel 8,16 g in 206 ccm, welche zur Injection abgemessen waren. Der bei der Injection zurückbleibende Rest enthielt 0,16 g Trockensubstanz nach Abzug der Asche. Also wurde eingespritzt 8,16—0,16=8,00 g Hämoglobin.

Die Stickstoffmenge der Lösung betrug in 100 ccm 0,67 g Es waren abgemessen 200 ccm. Davon aber, wie ein Vergleich der organischen Substanz des Rückstandes mit derjenigen der Lösung ergab, nur 201,94 wirklich eingespritzt, entsprechend 1,35 g Stickstoff.

Der Eisengehalt betrug:

1. 100 ccm lieferten 16,48 mg Fe
2. 100 » » 15,47 » »
} = i. Mittel 15,97 mg.

Es waren demnach in 201,94 Lösung in g:

Hämoglobin 8,00
Stickstoff . . 1,35
Eisen . . 0,0323.

Der Harn der einzelnen Versuchstage wurde mit Hilfe des Katheters gewonnen. Was den Koth betrifft, so wurde er in zwei durch Kieselsäure abgegrenzten Perioden gesammelt. Der erste Abschnitt umfasst die drei ersten Tage, während der zweite

vom vierten bis zum elften Versuchstage reicht. Da der Hundekoth immer viele Haare enthält, so pflegen wir ihn im heissen Wasser zu erweichen und durch ein Porzellansieb zu treiben. Nach häufigerem Ausziehen des Rückstandes bleiben in der Regel ausschliesslich Haare zurück. Im genannten Versuch waren jedoch spärliche Ueberreste des Reises mit den Haaren so fest verklebt, dass sie sich nicht trennen liessen. Stickstoff- und Eisenanalysen des Rückstandes ergaben jedoch, dass man durch Vernachlässigung der darin enthaltenen Stickstoff- und Eisenmenge kaum einen Fehler begeht. Um den Fehler noch zu verringern, wurden die Stickstoff- und Eisenmengen des Rückstandes zur Hälfte als vom Reis, zur Hälfte als von den Haaren herrührend angesehen.

Die Kothanalyse ergab:

a) Stickstoff.

(I. Periode = 3 Tage).

Die lufttrockene Menge betrug 21,8 g mit 93,08 % Trockensubstanz. In letzterer 3,59 % Stickstoff.

In der Periode demnach ausgeschieden 0,73 g Stickstoff, dazu kommt aus dem Rückstand 0,11 g N = 0,84 g in drei Tagen, also pro Tag 0,28 g N.

(II. Periode = 8 Tage.)

Die lufttrockene Menge betrug 44,06 g mit 92,34 % Trockensubstanz. Die Trockensubstanz enthielt 4,9 % Stickstoff. Also in der Periode ausgeschieden mit dem Koth 1,99 g N, dazu kommt aus dem Rückstand noch 0,28 g Stickstoff, also in Summa in acht Tagen 2,27 g, d. i. pro die 0,28 g Stickstoff.

b) Eisenanalysen.

Vorperiode = 5 Tage. Lufttrockene Menge = 31,01 g.

1. 100 g lufttrocken enthalten 168,0 mg Fe
2. 100 » » » 160,4 » »
} im Mittel 164,2 mg.

Demnach sind in 31,01 g 50,92 mg Fe. Dazu kommt aus dem beim Auswaschen gebliebenen Rückstand 0,96 mg. In der Vorperiode ausgeschieden 51,88 mg in fünf Tagen, also pro Tag 10,4 mg Fe.

I. Periode = 3 Tage. Lufttrockene Menge = 21,8 g.

1. 100 g lufttrocken enthalten 104,2 mg Fe
2. 100 » » » 95,1 » »
} im Mittel 99,65 mg Fe.

Demnach sind in 21,8 g 21,7 mg Fe. Dazu kommt aus dem Rückstand 0,4 mg. In drei Tagen ausgeschieden 22,1 mg, also pro die 7,4 mg Fe.

II. Periode = 8 Tage. Lufttrockene Menge = 44,06 g.

1. 100 g lufttrocken enthalten 125,4 mg Fe } im Mittel 124,7 mg Fe.
2. 100 » » » 123,9 » »

Demnach sind in 44,06 g 54,9 mg Fe. Dazu kommt aus dem Rückstand noch 1,2 mg.

In acht Tagen also ausgeschieden: 56,1 mg, also pro die 7,0 mg Fe.

Hinsichtlich des Harns brauchen die Stickstoffanalysen wohl nicht einzeln aufgeführt zu werden. Die Eisenanalysen ergaben:

Harn. I. Periode.

1., 2., 3. Versuchstag. Vol. = 1200 ccm.

In 1000 ccm sind 0,45 mg Fe
in 1200 » » 0,54 » »

Also pro Tag ausgeschieden 0,18 mg Fe.

II. Periode.

4. Versuchstag. Vol. = 400 ccm.

In 1000 ccm sind 3,35 mg Fe
in 400 » » 1,34 » »

Also pro Tag ausgeschieden 1,34 mg Fe.

5. u. 6. Versuchstag. Vol. = 800 ccm.

In 1000 ccm sind 1,34 mg Fe
in 800 » » 1,07 » »

Also pro Tag ausgeschieden 0,54 mg Fe.

7., 8. u. 9. Versuchstag. Vol. = 1200 ccm.

In 1000 ccm sind 0,37 mg Fe
in 1200 » » 0,44 » »

Also pro Tag ausgeschieden 0,15 mg Fe.

10. u. 11. Versuchstag. Vol. = 800 ccm.

In 1000 ccm sind 0,45 mg Fe
in 800 » » 0,36 » »

Also pro Tag ausgeschieden 0,18 mg Fe.

Demnach in der II. Periode, 4.—11. Versuchstag, im Mittel pro Tag ausgeschieden:

1,34
1,07
0,44
0.36

3,21 : 8 = 0,40 mg Fe.

Das Thier zeigte während des Versuches keine auffallenden Erscheinungen. Auch die Körpertemperatur wurde, wie aus der Tabelle ersichtlich, weder durch die Blutentziehung noch durch die Injection beeinflusst.

Die injicirte Flüssigkeit wurde gut resorbirt. 15 Stunden nach der Einspritzung waren die Injectionsstellen wieder fast völlig normal.

Hämoglobin war zwar auch in diesem Versuche im Harn nachzuweisen, allein sowohl aus der spectroskopischen als aus der gleich zu erörternden chemischen Untersuchung ergibt sich, dass diese Menge so gering gewesen sein muss, dass sie die zu ziehenden Schlussfolgerungen nicht beeinträchtigt. Dasselbe gilt vom Eiweiss.

Zur Ermittelung des Eiweisses und Hämoglobins bedienten wir uns eines von Professor Erwin Voit angegebenen, in unserem Laboratorium wiederholt benutzten Verfahrens dessen Princip folgendes ist: Setzt man Lösungen von Proteïnen soviel Salzsäure zu, dass freie Salzsäure vorhanden ist (erkennbar an der Violettfärbung von Tropäolin 00), ferner 1 g Natriumsulfat auf 50 ccm der wässerigen Lösung und schliesslich soviel Alkohol, dass die Mischung 77 Vol.-Proc. absoluten Alkohols enthält, so werden die Eiweisskörper dadurch gefällt. Wie die übrigen Eiweissstoffe, muss sich auch das Globin verhalten, welches beim Behandeln des Hämoglobins mit Säure entsteht. Es ergibt sich dies auch aus folgendem Versuche den wir mit Hämoglobin anstellten, welches allerdings zum Theil in Methämoglobin übergegangen war.

Die lufttrockne Substanz enthielt im Mittel 15,1% Stickstoff. Im Filtrat des mit saurem Alkohol Behandelten fand sich Stickstoff in Procenten der lufttrocknen Substanz:

$$\left.\begin{array}{r}0{,}267\\0{,}303\\0{,}279\\0{,}321\end{array}\right\}\text{ im Mittel } 0{,}293\,\%,$$

d. i. 1,94 % des Gesammtstickstoffs.

Nun beträgt der Hämatinstickstoff aber 1,895 % des Hämoglobinstickstoffs, wie folgende Rechnung ergibt:

100 g Hämoglobin (beim Methämoglobin kann das Verhältniss nicht wesentlich verschieden sein) enthalten nach Bunge 0,34 g Fe.

Das Hämatin enthält ein Atom Fe im Molekül,
oder auf 56 g Fe treffen 592 g Hämatin,
also » 0,34 » » » 3,59 » »

Demnach können aus 100 g Hämoglobin 3,59 g Hämatin entstehen.

Nun enthalten 592 g Hämatin 56 g N (ebensoviel wie Fe).
Also sind in 3,59 » » 0,34 » »

Somit sind in 100 g Hämoglobin 0,34 g Stickstoff als Hämatinstickstoff enthalten, d. h. 1,895 % des Gesammtstickstoffs[1]).

Da also nach unserer Ermittelung 1,94 % des Hämoglobinstickstoffs in den sauren Alkohol übergehen, nahezu ebensoviel aber auf den Hämatinstickstoff treffen, so muss das Globin mit 98,1 % des Gesammtstickstoffs, wie schon erwähnt, im sauren Alkohol unlöslich sein.

Nun lösen sich im normalen Hundeharn die stickstoffhaltigen Verbindungen nahezu vollständig im sauren Alkohol. Wenn also Eiweiss oder Hämoglobin im Harn vorhanden ist, so muss sich die Menge desselben durch einen Vergleich des Gesammtstickstoffs mit dem in den sauren Alkohol übergehenden Antheil bestimmen lassen.

Wie Tabelle IV (S. 257) zeigt, war aber in unserem Versuche sämmtlicher Harnstickstoff in Verbindungen vorhanden, welche sich im sauren Alkohol lösen. Mithin konnte Eiweiss und Hämoglobin in irgendwie nennenswerthen Mengen nicht darin enthalten sein.

Schliesslich könnte man auch aus dem Eisengehalte des Harns einen gewissen Rückschluss auf seinen Hämoglobingehalt machen, wenn man annimmt, dass der gesammte Ueberschuss des Eisens an den der Injection nachfolgenden Tagen über die

1) Den Stickstoffgehalt des Hämoglobins zu 17,94 % angenommen.

Tabelle IV.

Perioden	Versuchstag	Stickstoff i. Ganzen in g	Stickstoff in die sauren Alk. übergeh. in g	in % des Gesammtstickstoffs
Vorperiode	4 5	7,77	7,79	100,2
Periode I	1 2 3	10,42	10,33	99,1
Periode II	4	3,85	3,91	101,5
	5 6	8,05	8,04	99,9
	7 8 9 10 11	16,28	16,20	99,5

normale Ausscheidung in Form von unverändertem Hämoglobin im Harn enthalten gewesen sei.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Ueberblick über die tägliche Eisenausscheidung im Harn und den etwaigen Hämoglobingehalt desselben.

Tabelle V.
Hämoglobin in g.

Versuchstag	Fe in mg	Normale Fe-Ausscheid. in mg	Differenz in mg	Entsprech. Hämoglobin in g	Entsprech. Hämoglobin für 100 ccm Harn
4	1,34	0,18	1,16	0,287	0,072
5	0,54	»	0,36	0,089	0,022
6	0,54	»	0,36	0,089	0,022
7	0,15	»	—	—	—

Versuchsergebnisse.

1. Stickstoffbilanz.

Nach der Injection steigt, wie die Tabelle III zeigt, die Stickstoffausscheidung rasch an, um dann ganz allmählich zur Norm zurückzukehren. Die Steigerung ist also jedenfalls eine Folge der Injection.

Zur richtigen Beurtheilung dieser Erscheinung hat man sich daran zu erinnern, dass die Hämoglobininjection nicht mit dem Beginn des Versuchstages zusammenfiel, sondern annähernd neun Stunden später stattfand. Wir erhalten deshalb auch ein zutreffenderes Bild dieser Steigerung, wenn wir die Zahlen in der Weise umrechnen, dass wir den Tag mit der Injection beginnen lassen. Wir nehmen dabei an, dass die Stickstoffausscheidung eines Tages gleichmässig auf die 24 Stunden vertheilt sei, eine Voraussetzung, die freilich in Wirklichkeit nicht zutrifft, so dass besonders am ersten Tage, wo die Eiweisszersetzung gegenüber der Norm am meisten erhöht ist, der berechnete Werth noch zu klein ausfällt.

So erhalten wir:

Tabelle VI.

Stickstoff in g.

Am Tage vor der Injection	Am Injectionstage	An den folgenden Tagen						
3,35	4,59	4,37	3,97	3,76	3,57	3,45	3,39	3,34

Hätte nun die Vermehrung des ausgeschiedenen Stickstoffs gerade 1,35 g N des injicirten Hämoglobins betragen, so wäre wohl kaum daran zu zweifeln, dass sämmtliches injicirte Hämoglobin zersetzt worden sei. Dieselbe beträgt aber 3,72 g, also fast das Dreifache. Unter dem Einfluss der Injection muss somit noch anderes Eiweiss zersetzt worden sein. Da wir nicht wissen können, wie gross diese Menge ist, so können wir aus diesem Versuch auch nicht mit Sicherheit schliessen, ob alles Hämoglobin zersetzt worden sei, ja man könnte die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, dass die ganze Stickstoffvermehrung in den Ausscheidungen blos auf eine Nebenwirkung der Injection zurückzuführen sei. Es liegt aber doch wohl am nächsten, die Zersetzung des Hämoglobins mit verantwortlich zu machen für die beobachtete auffallende Stickstoffsteigerung.

Auch Forster[1]) hat in seinen Versuchen über die Eiweisszersetzung nach Seruminjectionen an Hunden ein ganz ähnliches

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 11 S. 518.

Resultat erhalten. Auch hier dehnte sich die Stickstoffsteigerung im Harn auf einige Tage aus, und war um das Doppelte, ja das Dreifache höher als man nach der Menge des injicirten Blutserums hätte erwarten sollen.

Man könnte vermuthen, dass die eingespritzte Flüssigkeitsmenge an sich Schuld an dieser Erhöhung des Eiweisszerfalles gewesen wäre. Allein nach einem Versuche, welchen der Eine von uns[1]) an dem gleichen Hunde und unter sonst vollständig gleichen Bedingungen über Injection von einer Chlornatriumlösung angestellt hat, ist daran nicht zu denken.

Die Steigerung der Eiweisszersetzung muss also eine specifische Wirkung des injicirten Eiweisses sein, und es müssen spätere Untersuchungen noch darthun, was die Ursache derselben ist.

2. Eisenbilanz.

Auch die Eisenbilanz hat über das Schicksal des Hämoglobins im Organismus keine definitive Entscheidung gebracht. Wäre das mit dem Hämoglobin eingeführte Eisen quantitativ wieder ausgeschieden worden, so wäre die Zersesetzung des ersteren dargethan. Das ist aber nicht der Fall.

Wir geben in der nachfolgenden Tabelle eine Zusammenstellung der eingeführten und ausgeführten Eisenmengen.

Tabelle VII.

Dauer in Tagen	Periode	Eisen in der Nahrung pro Tag in mg	Eisen ausgeschieden pro Tag in mg		
			im Harn	im Koth	im Ganzen
5	Vorperiode	5,1	0,4	10,4	10,8
3	I. Periode	5,1	0,2	7,4	7,6
8	II. Periode	5,1	0,4	7,0	7,4

Wie man sieht, ist in allen Perioden mehr Eisen ausgeschieden als eingenommen worden; jedoch ist die Differenz zwischen Einnahme und Ausgabe in der Vorperiode auffallend grösser als in den beiden Versuchsperioden. Es könnte sein, dass der durch den Blutverlust zu Anfang der ersten Periode

1) Krummacher, Zeitschr. f. Biol. Bd. 40 S. 1 ff.

geschaffene grössere Bedarf des Organismus an Eisen, Schuld an dieser Erscheinung ist.

Aus dem Vergleich der ersten und zweiten Periode ergibt sich ferner, dass die zu Anfang der zweiten Periode injicirte Hämoglobinmenge ganz ohne Einfluss auf die Eisenausscheidung blieb, d. h. dass das Eisen des injicirten Hämoglobins (32,3 mg) im Körper zurückgehalten wurde.

Es fragt sich nun vor allem, in Form welcher Verbindungen das Eisen zurückgeblieben ist. Die Annahme, dass das injicirte Hämoglobin, ohne Veränderungen zu erleiden, als solches angesetzt werden könne, ist von vornherein nicht wahrscheinlich, und wird auch durch die Stickstoffbilanz unseres Versuches nicht gestützt.

Viel wahrscheinlicher ist es, dass der subcutan injicirte Blutfarbstoff eine mehr oder weniger tiefgreifende Zersetzung im Organismus erleidet. Zu dieser Annahme zwingen auch die Resultate anderer Autoren.[1])

Stadelmann und Gorodecki haben, wie eingangs erwähnt, bewiesen, dass ein Bruchtheil des eingespritzten Hämoglobins in Gallenfarbstoff übergeführt wird. Dieser Antheil muss unter allen Umständen zersetzt werden. Schurig[2]) schätzt ihn in den vorliegenden Versuchen unter der Voraussetzung, dass Hämatin unter Aufnahme von H_2O und Abspaltung von Fe in Bilirubin übergehe, zu 30—40%. v. Starck und Schurig[3]) haben ferner nach Hämoglobininjectionen eine vermehrte Eisenreaction in Leber, Milz und Knochenmark festgestellt. Da aber die hier sich findenden Eisenverbindungen, welche von den erwähnten Autoren als Eisenalbuminate angesehen werden, ihrem chemischen Verhalten nach dem Hämoglobin sehr fern stehen, so können sie nur nach einer weitgehenden Umwandlung aus Hämoglobin entstehen. Dass bei einer solchen, zunächst eine Spaltung in Globin und Hämatin stattfindet, ist kaum zu bezweifeln, man müsste denn etwa an-

1) Die in jüngster Zeit erschienenen Arbeiten von Abderhalden konnten nicht mehr berücksichtigt werden.

2) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 41 S. 30.

3) Ebenda, Bd. 41 S. 29.

nehmen, dass der Modus der Hämoglobinzersetzung im Organismus wesentlich verschieden wäre von demjenigen ausserhalb des Thierkörpers. Wird aber das Globin einmal frei, so muss es sich wie Nahrungseiweiss verhalten, d. h. es muss, insoweit nicht günstige Bedingungen für seinen Ansatz vorhanden sind, zersetzt werden. Wir müssen daher annehmen, dass die in den genannten Organen, vor Allem in der Leber, nach Hämoglobininjectionen gefundenen Eisenalbuminate nicht unveränderte Reste des Hämoglobins sind, sondern dass sie erst nach Spaltung des Hämoglobins in Globin und Hämatin durch Synthese aus dem letzteren entstanden sind.

Im Einklang hiermit stehen die Untersuchungen von Morischima[1]) welcher nach Injection von Hämatin, des eiweissfreien Componenten des Hämoglobins, eine Vermehrung des Ferratins, eines von Schmiedeberg entdeckten Eisenalbuminates, in der Leber darthun konnte.

Es ist also höchst wahrscheinlich, dass auch in unserem Versuche die Hauptmenge des mit dem Hämoglobin eingeführten Fe in Form von Eisenalbuminaten oder ähnlichen Verbindungen im Körper zurückgehalten wurde.

Es fragt sich schliesslich, und dies ist für die Praxis der springende Punkt, können die nach Hämoglobininjectionen gefundenen Eisenverbindungen zum Aufbau von Hämoglobin verwendet werden?

Uns scheint Folgendes dafür zu sprechen. Kunkel[2]) und Gaule[3]) haben nach Fütterung von Eisensalzen ähnliche Substanzen wie v. Starck und Schurig in der Leber und Milz gefunden. Inwieweit die in beiden Fällen angetroffenen Stoffe mit einander übereinstimmen, lässt sich freilich nicht entscheiden, so lange sie chemisch noch so wenig definirt sind. Gibt man aber die Gleichartigkeit dieser Stoffe zu, so ist damit auch erwiesen, dass sie bei der Neubildung des Hämoglobins betheiligt

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 41 S. 291.
2) Pflüger's Archiv Bd. 50 S. 11.
3) Zeitschrift f. Biol. Bd. 35 S. 377 ff.
4) Pflüger's Archiv Bd. 61 S. 595.

sind. Kunkel[4]) hat nämlich dargethan, dass die gleichen Eisensalze, welche in der Leber Eisenalbuminate bilden, auch zum Aufbau von Hämoglobin verwendet werden können. Auch Gaule's Resultate sprechen hiefür. Was liegt näher, als beide Befunde mit einander in Zusammenhang zu bringen, und die Eisenalbuminate, welche nach Hämoglobininjectionen in den blutbildenden Organen gefunden wurden, ebenfalls als Vorstufen des Hämoglobins anzusehen. Es hätte dann in unseren Versuchen das eingespritzte Hämoglobin eine ganz analoge Verwendung gefunden, und würde sich daraus erklären, weshalb wir wohl eine Vergrösserung der Stickstoffabgabe, aber keine Vermehrung der Eisenausscheidung gefunden haben.

3. Die Blutkörperchenzählung.

Wir hatten beabsichtigt, aus Blutkörperchenzählungen und Hämoglobinbestimmungen den zeitlichen Verlauf der Wiederergänzung des Blutverlustes zu erschliessen. Die Hämoglobinbestimmungen konnten aus praktischen Gründen leider nicht in der beabsichtigten Weise durchgeführt werden. Die Blutkörperchenzahlen allein lassen aber über die im Blute vorhandene Hämoglobinmenge keine directe Schlussfolgerungen zu.

Es sind nun zwar Versuche von Otto[1]) über die Geschwindigkeit der Blutkörperchenrestitution nach Aderlässen angestellt worden. Allein diese lassen sich nicht ohne Weiteres zum Vergleich heranziehen, weil einerseits die entnommene Blutmenge im Verhältniss zum Körpergewicht des Thieres eine etwas andere war als in unserem Versuche, andererseits aber, soweit aus den Angaben ersichtlich[2]), in der Nahrung eisenhaltiges Material in reichlicher Menge zur Verfügung stand.

Wollte man die Geschwindigkeit der Blutkörperchenergänzung zu Schlussfolgerungen über die Wirkung des Hämoglobins verwerthen, so müsste eigentlich ein Versuch vorliegen, in welchem alle Bedingungen, mit Ausnahme der Hämoglobininjection, die gleichen wären wie in unserem Falle. Nur dann

1) Pflüger's Archiv Bd. 36 S. 59 u. 61.

2) Die Hunde bekamen 500 g Fleisch täglich und darin ungefähr 18 mg Eisen.

könnte eine etwaige Beschleunigung der Restitutionszeit auf die Wirkung des Hämoglobins zurückgeführt werden.

Immerhin aber lässt sich aus den von uns gefundenen Zahlen Einiges entnehmen. Die Zählungen wurden stets zu gleicher Tageszeit, 6½ Uhr Abends vorgenommen, also 9 Stunden nach Aufnahme der Nahrung. Es wurde hiefür Blut der Ohrmuschel verwendet.

Tabelle VIII.

Versuchstag nach der Blutentziehung	Blutkörperchen in Millionen pro cmm	Bemerkungen
Vorher	7,2	
1 Tag nachher	6,4	
3 » »	6,6	
4 » »	6,5	Hämoglobininjection.
6 » »	6,6	
8 » »	7,2	
9 » »	7,5	

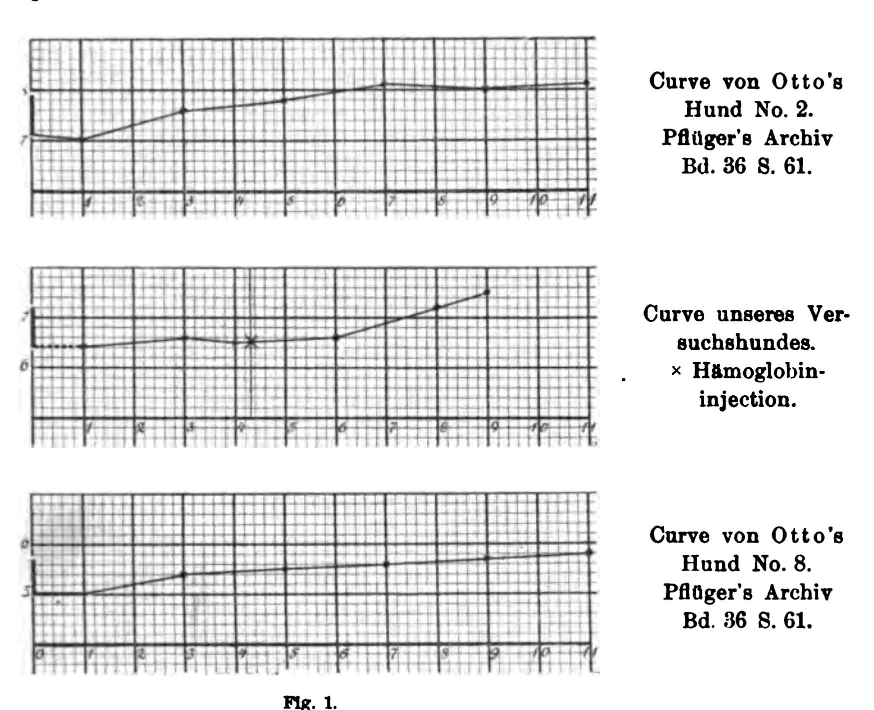
Zu dieser Tabelle ist zu bemerken, dass die Versuchstage vom Tage der Blutentziehung an gerechnet sind. Die Hämoglobininjection fand also vier Tage und sieben Stunden nach dem Aderlass statt.

Die Zählungen haben also ergeben, dass die Blutkörperchen-Menge am achten Tage wieder zur Norm zurückgekehrt war. Es ist aber mehr wie wahrscheinlich, dass zu dieser Zeit nicht nur Blutkörperchen neu entstanden waren, sondern dass auch eine Neubildung von Hämoglobin stattgefunden hatte. Wenigstens hat in den Versuchen von Otto[1]) die Neubildung des Hämoglobins stets nahezu Schritt gehalten mit der Vermehrung der Blutkörperchenanzahl.

Nun kann in unserem Versuche das zum Aufbau dienende Eisen nicht aus der per os aufgenommenen Nahrung stammen, da laut Analyse kein Eisen aus dieser im Körper zurückgeblieben ist. Es kann also nur von dem injicirten Blutfarbstoff oder höchstens aus im Organismus vorhandenen Eisenvorräthen herrühren.

1) a. a. O. S. 59 u. 61.

Als Stütze der ersteren Ansicht, dass das injicirte Hämoglobin, wenn auch nicht als solches, mit zum Aufbau der Blutkörperchen gedient habe, könnte man wohl auch den eigenthümlichen Verlauf der zeitlichen Regenerationscurve der Blutkörperchen verwerthen:



Curve von Otto's Hund No. 2. Pflüger's Archiv Bd. 36 S. 61.

Curve unseres Versuchshundes. × Hämoglobin-injection.

Curve von Otto's Hund No. 8. Pflüger's Archiv Bd. 36 S. 61.

Fig. 1.

Tragen wir die seit der Blutentziehung verflossenen Tage als Abscissen und die an diesen gefundenen Blutkörperchenmengen als Ordinaten auf (in Millionen pro cmm), so sehen wir, dass die Curve erst nach dem fünften Tage ansteigt und zwar zunächst sanft, dann aber ziemlich steil. Demgegenüber zeigen zwei in analoger Weise erhaltene Curven aus Otto's Versuchen schon am ersten Tage nach der Blutentziehung eine stark ansteigende Tendenz.

Die nächstliegende Erklärung für das verschiedene Verhalten ist folgende:

Otto's Hunden, welche als tägliche Nahrung 500 g Fleisch mit etwa 18 mg Eisen erhielten, stand von vornherein genügend

blutbildendes Material zur Verfügung. Darum konnte die Blutkörperchenanzahl unmittelbar nach dem Aderlass in die Höhe gehen. Dagegen hätte in unserem Versuche die Nahrung zwar hingereicht, den Energiebedarf des Thieres zu decken und auch einen kleinen Theil des zugeführten Eiweisses zum Ansatz zu bringen, war aber in Folge seines geringen Eisengehaltes (5 mg pro die) nicht im Stande, den durch die Blutentziehung verursachten Eisenverlust zu ergänzen. Deshalb steigt auch die Curve erst einige Zeit, nachdem mit der Hämoglobininjection im Körper wieder grössere Mengen von Eisen zur Verfügung gestellt waren. Die gleiche Schlussfolgerung lässt sich aus den Blutkörperchenzählungen in dem oben angeführten Versuch VII ziehen. Hier, wo die Blutentziehung und die Hämoglobininjection zeitlich zusammenfielen, war die Blutkörperchenvermehrung ebenso wie in Otto's Versuchen schon kurze Zeit nachher deutlich ausgeprägt. Wir haben also in unserem eben besprochenen Versuche die gleiche Abweichung in dem Anwachsen der Blutkörperchenzahl gegenüber den beiden anderen Fällen, dem Versuch VII und den Otto'schen Versuchen, wo das Material zur Neubildung von Anfang an zur Verfügung stand.

Die Resultate der Blutkörperchenzählungen stehen also jedenfalls mit der oben gemachten Annahme, dass mit Hilfe des subcutan einverleibten Blutfarbstoffs Hämoglobin neu gebildet worden sei, nicht im Widerspruch. Uebrigens ist wohl auch zu beachten, dass sowohl bei Blutkörperchenzählungen als bei Hämoglobinbestimmungen am lebenden Thier thatsächlich immer nur die in einem Kubikmillimeter enthaltene Anzahl bezw. Menge bestimmt wird, welche, wie schon von Gaule[1]) erörtert worden ist, nur unter der Bedingung, dass das Gesammtblutvolumen sich nicht ändert, ein Maass für die absolute Menge sein kann.

Wir fühlen uns zum Schluss verpflichtet, Herrn Professor E. Voit für seine Unterstützung unseren besten Dank auszusprechen.

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 35 S. 382.

Anhang.

(Von O. Krummacher.)

Erfahrungen über Eisenbestimmungen.

In den mit Herrn Dr. Kuntzen ausgeführten Versuchen habe ich die Eisenbestimmungen anfangs genau nach den Vorschriften Hamburger's[1]) ausgeführt durch Reduction des als Ferrisulfat gelösten Eisens mittelst Schwefeldioxyds im Kohlensäurestrom. Die Reduction ging in der Wärme sehr schnell von Statten, die Entfernung der schwefligen Säure dauerte zwar sehr lange, gelang aber vollständig. Prüfte man aber nach Entfernung der schwefligen Säure mit Rhodankalium, so zeigte sich immer deutliche Rothfärbung. Diese Erscheinung ist auf eine nachträgliche Oxydation und nicht auf eine mangelhafte Reduction zurückzuführen. Denn schon nach kurzer Einwirkung des Schwefeldioxyds im Kohlensäurestrom ist kein Ferrisalz mehr vorhanden, wovon man sich durch Prüfung mit Rhodansalz überzeugen kann.

Es ist mir leider trotz eifrigen Nachforschens nicht gelungen, die Ursache der nachträglichen Oxydation aufzufinden. Die verwendete Kohlensäure, welche wie üblich aus Marmor- und Salzsäure dargestellt und mit Kupfersulfat und Sodalösung gewaschen wurde, wurde von Kalilauge bis auf Spuren vollkommen absorbirt, ein Beweis, dass sie keinen Sauerstoff enthielt. Auch für Dichtigkeit des Apparates habe ich Sorge getragen. Immer konnte ich nach Entfernung der schwefligen Säure wieder Spuren von Ferrisalz nachweisen.

Nun ist freilich die Probe mit Rhodansalz ausserordentlich fein. Es ist daher möglich, dass bei einigermaassen erheblichen Eisenmengen der nicht reducirte Rest kaum ins Gewicht fällt. Bei den geringen Eisenmengen, mit welchen ich es zu thun hatte, wagte ich aber nicht die Hamburger'sche Methode zu benutzen, sondern versuchte die Reduction mit Zink. Durch Einwirkung

1) Neubauer-Vogel, Analyse des Harns. 9. Aufl. Bd. 1 S. 464.

desselben liess es sich erreichen, dass ein herausgenommener Tropfen, mit einem Tropfen einer 10proc. Rhodankaliumlösung zusammengebracht, im ersten Augenblick keine Spur von Rosafärbung ergab. Gar zu ängstlich braucht man übrigens, wie ich durch Doppelanalysen festgestellt habe, nicht zu sein. Eine ganz schwache Rosafärbung beeinflusst das Resultat nicht.

Die seiner Zeit von Huppert[1]) gegen die Reduction mit Zink erhobenen Bedenken sind heutzutage, wo man Zink von denkbar grösster Reinheit im Handel haben kann[2]), wohl kaum noch zutreffend. Auch in den Laboratorien von Bunge und von Kobert ist Zink verwendet worden.

Schliesslich habe ich folgende Vorschrift befolgt:

Die erhaltene schwefelsaure Eisenlösung, welche 3 ccm concentrirte Schwefelsäure in 60 ccm Gesammtflüssigkeit enthält, wird mit 1 g Zink nach Zusatz von 3 Tropfen Platinchlorid (1 : 20) unter Anwendung von Wärme im Kohlensäurestrom reducirt. Das Platinchlorid, welchem eine katalytische Wirkung zukommt, ist nothwendig, weil sich reines Zink in Schwefelsäure der genannten Concentration äusserst schwer löst.

Die Reduction geschah in einem 200 ccm fassenden Kölbchen, welches mit einem doppelt durchbohrten Gummipfropfen versehen war. In der einen Oeffnung desselben steckte eine knieförmig gebogene Glasröhre, welche mittelst eines Schlauches mit dem Kohlensäureapparat verbunden war. Durch die andere Oeffnung führte ein gerades, mit einem Bunsenventil[3]) versehenes Glasrohr. Dem Kölbchen wurde durch Festklemmen eine schräge Lage gegeben, so dass nur die Wand des kugligen Theiles von verspritzter Flüssigkeit getroffen werden konnte. Zunächst wurde zur Verdrängung der Luft im Kölbchen einige Minuten Kohlensäure bei geöffnetem Ventil hindurchgeleitet, hierauf das Ventil

1) a. a. O. S. 467.

2) Ich benutzte Zink. metall. absol. chem. rein. von Dr. Bender und Dr. Hobein, München.

3) Ein etwa 4 cm langes Stück schwarzer Kautschukschlauch erhält einen 1 cm langen Längsspalt. Das eine Ende des Schlauches wird über die Glasröhre gezogen, das andere mit einem Glasstopfen verschlossen, so dass der Längsspalt frei bleibt.

geschlossen und nunmehr unter Verwendung eines Drahtnetzes bis nahe zum Sieden erwärmt, vorher aber die Verbindung mit dem Kohlensäureapparate durch einen Quetschhahn abgesperrt. Beim Erwärmen entweicht anfangs etwas Gas durch das Bunsenventil. Ist alles Zink gelöst, so wird die Flamme entfernt und durch Oeffnung des Quetschhahnes die Verbindung mit dem Kohlensäureapparat wieder hergestellt. Es strömt dann soviel Kohlensäure nach, bis der Druck im Kölbchen gleich demjenigen

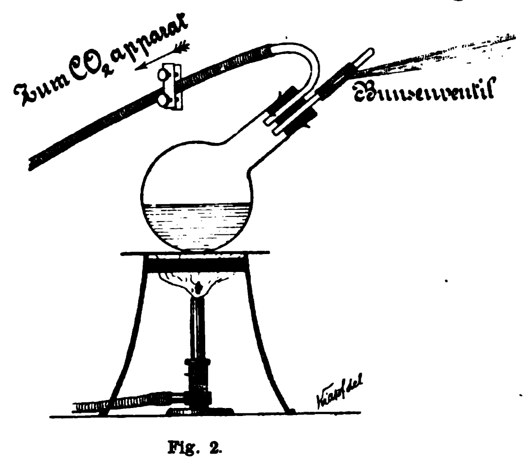


Fig. 2.

im Apparat ist. Durch den geringen Ueberdruck des Apparates, etwa 15 mm Quecksilber, wird das Ventil nicht gesprengt.

Die Kohlensäure im Kölbchen selbst, z. B. durch Magnesit zu entwickeln, wäre noch einfacher gewesen, allein es war mir nicht möglich, eisenfreien Magnesit zu erhalten.

Zur Prüfung der Methode verwendete ich eine Lösung von Eisen (Klavierdraht) in Schwefelsäure und zwar eine solche, die 1 g Fe in 250 ccm enthielt. Hievon wurden je 10 ccm entsprechend 40 mg Eisen, wie oben angegeben, mit Zink reducirt. Nach dem Lösen von 1 g Zink, was eine bis höchstens drei Stunden dauerte, war alles Eisen reducirt. Da aber in diesen Beispielen von den 40 mg Fe nur der kleinere Theil anfänglich als Ferrisalz vorhanden war, so war durch diese Versuche noch nicht festgestellt, wieviel Ferrisalz unter den angegebenen Bedingungen in Ferrosalz übergeführt werden kann. Ich habe darum wiederholt nach

der ersten Reduction und darauf folgender Oxydation mit Permanganat dieselbe Eisenmenge aufs Neue reducirt. Bei der zweiten Titration war immer dieselbe Menge Permanganats erforderlich, ein Beweis, dass unter diesen Bedingungen 1 g Zink mindestens 40 mg Fe zu reduciren vermag.

Der Eisengehalt des Zinks war so gering, dass ich ihn nicht bestimmen konnte. Zur Oxydation aller in den angewandten Reagentien enthaltenen reducirenden Substanzen waren 0,2 ccm Permanganatlösung nothwendig, wie wiederholte Versuche mir ergaben.

Beispiele.

	Angewandte Eisenmenge in mg	Verbrauchte Menge Permanganats in ccm	1 ccm der Permanganatlösung entspricht Eisen in mg
I	38,88	22,47	1,730
	38,88	22,47	
	32,70	18,95	1,728
	32,70	18,90	
II	38,88	23,70	1,641
	32,70	19,73	1,657
III	38,88	23,95	1,624
	32,70	20,15	1,623

Den Titer der Permanganatlösung habe ich alle drei bis vier Tage controlirt. Ihre Wirkung nimmt mit der Zeit ab Beispielsweise oxydirte 1 ccm derselben:

am 17. März 1,599 mg Fe
am 21. » 1,576 » »

Der Farbenumschlag bei der Titration ist in reinen Lösungen sehr scharf. Ich habe dann abgelesen, wenn die ganze Flüssigkeit nach dem Umschütteln eine Rosafärbung zeigte. Die Farbe verschwindet freilich sehr schnell wieder. Dass aber in diesem Falle wirklich alles Fe als Ferrisalz vorhanden ist, beweist die Probe mit Ferricyankalium. — Eine Bläuung tritt nicht mehr

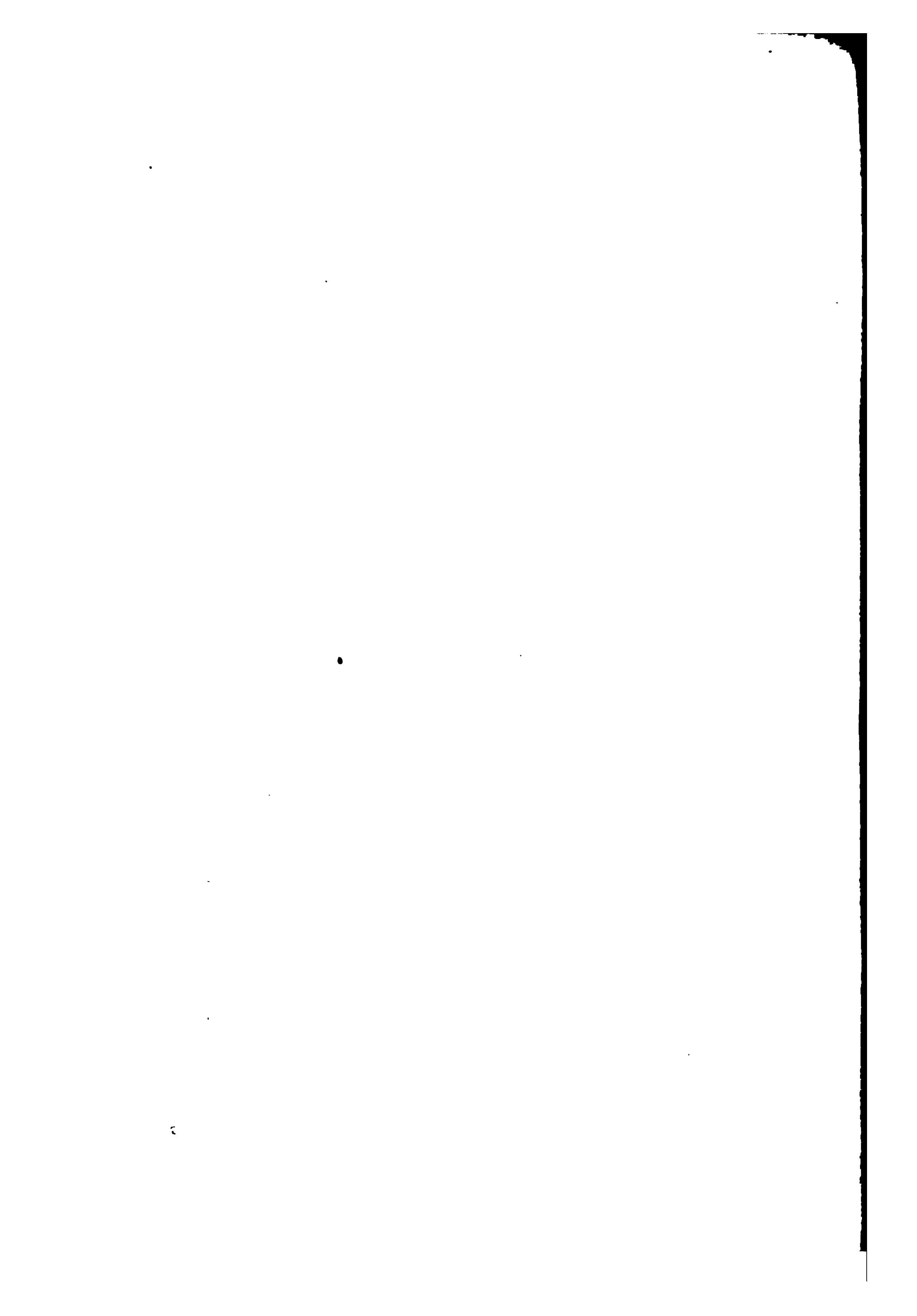
ein. — Mir scheint es weniger sicher, eine länger andauernde Rothfärbung zu fordern.

Weniger scharf ist der Eintritt der Rothfärbung in getrübten Flüssigkeiten zu erkennen. Am meisten Schwierigkeiten bereiteten mir die Kothanalysen. Die Veraschung ging im Vergleich zum Harn sehr glatt von Statten. Dagegen war es ausserordentlich schwer, die Asche von Eisen zu befreien. Schliesslich habe ich folgendes Verfahren, wie es auch Huppert angibt, eingeschlagen: Die bei Rothgluth erhaltene graue Asche wurde mit concentrirter Salzsäure übergossen, etwas Wasser hinzugefügt und auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wurde die Flüssigkeit filtrirt, und die Asche bis zur neutralen Reaction ausgewaschen. Der von Säure befreite Rückstand wurde geglüht bis er vollkommen weiss war. Setzte man nun aufs Neue Salzsäure hinzu, so erhielt man wieder starke Eisenreaction. Es musste, um alles Eisen daraus zu befreien, das Ausziehen mit Salzsäure drei bis viermal wiederholt werden.

Filtrat und Waschwasser enthalten schliesslich alles Eisen und zwar als Chlorid. Nach Zusatz von Schwefelsäure ist die Lösung nunmehr einzudampfen und schliesslich durch gelindes Glühen die Salzsäure zu entfernen, weil diese die Titration mit Permanganat beeinträchtigt.

Man könnte es für einfacher halten, die Asche gleich mit Schwefelsäure auszuziehen. Dieses Verfahren würde aber noch langwieriger sein, weil das Eisenoxyd nur sehr schwer in Schwefelsäure löslich ist.

Wenn man den auf die genannte Weise erhaltenen Rückstand mit Schwefelsäure in der Wärme behandelt, so bekommt man beim Koth keine klare Lösung. Die Gegenwart von unlöslichen Substanzen ist aber beim Tritriren sehr hinderlich. Darum habe ich die ganze Masse in einem Messkölbchen mit Wasser und der entsprechenden Schwefelsäuremenge auf 100 ccm gebracht, filtrirt ohne auszuwaschen, vom Filtrat 80 ccm zur Analyse verwendet und auf 100 ccm umgerechnet.



Fortgesetzte Untersuchungen über die Innervation der Athmung und des Kreislaufes nach unblutiger Ausschaltung centraler Theile.

Von

Dr. med. **L. Asher**, Privatdocent und Assistent am physiologischen Institut zu Bern.

und

Dr. med. **John P. Arnold**, Lecturer of Physiology, University College Phyladelphia.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Bern.)

Die Thatsache, dass auch nach der Vernichtung des Rückenmarks ein Gefässtonus vorhanden sein kann, hinreichend, um kürzere oder längere Zeit das Leben zu erhalten, ist experimentell sichergestellt; insofern kann Legallois' Lehre von der absoluten Unentbehrlichkeit des Rückenmarks für den Gefässtonus als ein überwundener Standpunkt bezeichnet werden. Aber die bisher vorliegenden Versuchsergebnisse lassen die überaus wichtige und interessante Frage, ob und in wie weit normaler Weise periphere Apparate an der Erhaltung des Gefässtonus betheiligt sind, unentschieden. Goltz und Ewald haben das Vorhandensein des Gefässtonus an einem mit verkürztem Rückenmarke (Jahre lang) lebenden Hunde erwiesen,[1]) aber schon lange Zeit vor dem Bekanntwerden dieser denkbar beweiskräftigen Thatsache hatte Goltz im 10. und 11. Hefte von Pflügers Archiv den Nachweis geführt, dass einzelne Theile, nachdem sie vollkommen von jeder nervösen Verbindung mit dem Rückenmark gelöst worden waren, dennoch ihren Gefässtonus wieder erhielten. Diesen Versuchsergebnissen gegenüber wird der Einwand erhoben,

1) Fr. Goltz u. R. Ewald, Der Hund mit verkürztem Rückenmark. Pflüger's Archiv 1896, Bd. 63 S. 398.

dass sie durchaus nicht beweisen, dass normaler Weise periphere Apparate an der Erhaltung des Gefässtonus betheiligt sind, sondern nur, dass gewissen peripheren Apparaten die Befähigung innewohne, nach Ausfall der höheren Centren allmählich die Herrschaft über die Gefässmuskeln zu erlangen. Gewisse Beobachtungen, welche als Grundlage für die augenblickliche Theorie der Wirkungsweise der gefässerweiternden Nerven dienen, sprechen allerdings dafür, dass auch unter normalen Verhältnissen periphere Apparate an der Erhaltung des Gefässtonus betheiligt sind. Dahin gehört beispielsweise die Thatsache, dass die Durchschneidung des zu einem Theile führenden Gefässnerven eine geringere Gefässerschlaffung hervorruft als die Reizung der gefässerweiternden Nerven, woraus der Schluss gezogen wird, dass die Erweiterer auf periphere, einen gewissen Grad von Tonus erhaltende Apparate einwirken. Ferner können mit einiger Wahrscheinlichkeit die von Mosso bei der Durchströmung überlebender Organe gewonnenen Erfahrungen als Anhaltspunkte für die periphere Beeinflussung des Gefässtonus hinzugerechnet werden. Andererseits zeigte Ustimowitsch[1]), dass in einigen Fällen nach Ausbohrung des Rückenmarks noch über eine Stunde lang der Kreislauf mit annähernd normalem Gefässtonus erhalten blieb und ganz neuerdings hat Spina die Mittheilung gebracht, dass es unter Anwendung des Kunstgriffes der intraarteriellen Kochsalzeinspritzung gelinge, stundenlang nach Ausbohrung des Rückenmarkes normalen Gefässtonus zu erhalten. Aber diese Versuchsergebnisse sind nicht einwandsfrei; denn einmal ist die vollständige Entfernung des Rückenmarkes durch die Operation keine leichte Sache und auch nicht durch die Section unzweideutig feststellbar, andererseits lässt sich das Bedenken nicht ausschliessen, ob nicht in gewissen Fällen in Folge des Eingriffs eine abnorme Erregung der peripheren Theile erzeugt wird und persistirt. Dieses Bedenken lässt sich nicht ohne Weiteres von der Hand weisen, da selbst eine einfache Nervendurchschneidung langdauernde Erregung nach sich ziehen kann.

---

1) Ustimowitsch, Vasotonische Aphorismen. In Bois-Reymond's Archiv 1887, S. 194.

Wir haben versucht, eine neue Methode auszubilden, um den besprochenen Einwänden zu begegnen. Das Princip der Methode ist die unblutige, ganz allmähliche Ausschaltung des Rückenmarks durch Anämisirung. In einer voraufgegangenen Untersuchung, zu welcher die hier vorliegende die Fortsetzung bildet, hatte der Eine von uns in Gemeinschaft mit Fr. Lüscher[1]) Hirntheile unblutig nach Prof. Kronecker's Methode durch Paraffininjection in die Hirngefässe von der Carotis interna aus ausgeschaltet. Auf dieselbe mussten wir, eben wegen der Plötzlichkeit ihres Erfolges, für die Erreichung unseres augenblicklichen Zweckes verzichten. Technisch lehnt sich unser Verfahren an die von Sigmund Mayer[2]) und von H. E. Hering[3]) benutzten Methoden. Ganz wie dort, werden die beiden Vertebrales und eventuell die beiden Subclaviae abgebunden und ein Faden um den Arcus Aortae gelegt. Dieser Faden dient zur temporären Abklemmung; am Besten bewährte sich hierzu eine Art von glattem Baumwollenfaden, der fest genug war, die starkwandigste Aorta zu verschliessen und andererseits hinreichend geschmeidig, um nicht die Wand zu verletzen. Bei Kaninchen hat bekanntlich die Freilegung des Aortenbogens ohne Eröffnung des Thorax und Verletzung der Pleura keinerlei Schwierigkeit; wir sind aber auch bei Hunden zum gleichen Ziele gelangt. Zunächst verwendeten wir ausschliesslich ganz kleine, junge Hunde; immerhin mag bemerkt werden, dass selbst bei Hündchen von der Grösse eines grossen Kaninchens der Aortenbogen tiefer im Brustkorbe liegt; sodann wurde der Zutritt in die Brusthöhle durch Aufwärtsziehen des Sternums, Abtragen der am Thoraxeingange ansetzenden Muskeln und geeignete Lagerung auf einem Keilkissen erleichtert. Ein wesent-

1) L. Asher u. Fr. Lüscher, Untersuchungen über die Innervation der Athmung und des Kreislaufs nach unblutiger Ausschaltung centraler Theile. Diese Zeitschrift, N. F. Bd. 20, 1899.

2) S. Mayer, Ueber die Erscheinungen im Kreislaufsapparate nach zeitweiliger Verschliessung der Aorta. Wiener Sitzungsber. Bd. 79, III. Abtheilung, 1871.

3) H. E. Hering, Methode zur Isolirung des Herz-Lungen-Coronarkreislaufes bei unblutiger Ausschaltung des ganzen Centralnervensystems. Pflüger's Archiv 1889, Bd. 72 S. 105.

liches Hilfsmittel für die Umgreifung des Aortenbogens ist schliesslich ein passend um eine vollkommen abgerundete Kante gebogener stumpfer Haken. Eine Carotis diente zur Verbindung mit dem Quecksilbermanometer, die andere wurde belassen, um das Gehirn zu versorgen; Verschliessung dieser letzteren schaltete, wenn erforderlich, das Gehirn ganz aus. Zuvörderst wurde der Aortenbogen mehrere Minuten, gewöhnlich fünf, verschlossen und das Gelingen des Verschlusses an der Art. cruralis controlirt. Nach der ersten Abschliessung der Aorta, deren Folgen gleich zu besprechen sein werden, werden so oft kurzdauernde Verschliessungen des Aortenbogens wiederholt, bis die sicheren Anzeichen der vollständigen functionellen Ausschaltung des Rückenmarks vorliegen. Sinkt während dieser Zeit der Blutdruck allzugefährlich oder versagt die Herzthätigkeit, so wird intravenös eine kleine Menge Kochsalzlösung infundirt. Um für alle Fälle gerüstet zu sein, muss das Versuchsthier tracheotomirt sein und die künstliche Athmung in Bereitschaft stehen.

Der wesentliche Punkt bei diesem unblutigen Verfahren ist also der Versuch, das Rückenmark in einen Zustand der Abschwächung und aus diesem heraus in den des Todes überzuführen; wir beabsichtigten durch diese Methode, wenn möglich, starke Erregungen und den Shok der momentanen Ausschaltung eines hoch erregbaren Rückenmarkes zu vermeiden; vorausgesetzt, dass die Methode das Beabsichtigte leistet, so würde der etwa erhalten gebliebene Gefässtonus nicht seine Ursache in einer persistirenden Erregung von Gefässnerven haben können, sondern begründet sein in den Leistungen peripherer Apparate. Aus der Thatsache, dass es mit Hilfe dieser Methode uns gelungen ist, in einer Reihe von Fällen einen für die Erhaltung des Kreislaufs genügenden Gefässtonus zu beobachten, schliessen wir daher, dass in der That schon in der Norm periphere Apparate einen gewissen Tonus der Gefässe erzeugen. Der Umstand, dass es meist nöthig und jedenfalls empfehlenswerth ist, eine kleine Menge Kochsalzlösung (25 bis 100 ccm Kochsalzlösung) intravenös zu infundiren, spricht nicht gegen diese Behauptung. Im Gegentheil beweist der Erfolg der Infusion für das Vorhandensein

eines Gefässtonus; denn wäre das Letztere nicht der Fall, so würde die geringe Flüssigkeitsmenge in die völlig erschlafften Gefässe wohl spurlos ablaufen.

In manchen Fällen, in denen wiederholtes Verschliessen des Aortenbogens nicht die letzten Spuren einer centralen Gefässinnervation beseitigt, führt die schliessliche Zuklemmung des letzten zum Gehirn führenden Gefässes, der Carotis, zum Ziele. Das regelmässige Ausbleiben von Krämpfen zeigt dann, wie tief das Rückenmark in seinen Functionen gelitten hat. Alles bisher Gesagte gilt zunächst für das Kaninchen; beim Hunde verlaufen die Dinge viel weniger glatt. Offenbar hängt das mit anatomischen Verhältnissen zusammen.

Aus einer jüngsten Veröffentlichung von H. E. Hering[1]) geht hervor, dass beim Affen auch 15 Minuten nach Abbindung der Aorta oberhalb der linken Subclavia keine nachweisbare Störung auftritt. Beim Affen genügt also die Blutversorgung von den Kopfarterien her für das ganze Rückenmark und die oben beschriebene Methode ist für denselben ganz unanwendbar. Eeim Kaninchen wird das ganze Rückenmark, wenn die Aorta verschlossen ist und beide Vertebrales und Subclaviae abgebunden sind, mit Sicherheit der zum Functioniren nöthigen Blutversorgung beraubt; nicht mit aller Sicherheit, aber doch in der Mehrzahl der Fälle kann dies auch bei einer freigelassenen Subclavia gelingen. Beim Hunde müssen unbedingt die Art. subclaviae abgebunden werden, was auch nöthig ist, um das Hirn des Hundes abzutödten; beim Hunde ist nach unseren bisherigen Versuchen die schliessliche Ausschaltung des Hirnkreislaufs für die vorliegenden Zwecke nicht zu entbehren. Die Bedeutung, welche die Art. subclaviae für den Kreislauf des Gehirns des Hundes besitzen, ist auf sehr schlagende Weise in einer Untersuchung von Wood und Carter[2]) unter Mitwirkung von J. P. Arnold

1) H. E. Hering, Ueber Grosshirnrindenreizung nach Durchschneidung der Pyramiden oder anderer Theile des centralen Nervensystems mit besonderer Berücksichtigung der Rindenepilepsie. Wiener klin. Wochenschrift 1899, No. 33.

2) H. C. Wood u. Wm. S. Carter, A research upon anaesthesia. Journ. of experimental medecine, 1897, Vol. II No. 2 p. 131.

demonstrirt worden, indem sie einen Hund mit unterbundenen Artt. carotis und vertebrales wochenlang in ungestörter Gesundheit beobachten konnten. Wir haben nach Abbindung der vier Kopfarterien und einer Subclavia von der Aorta aus die Art. spinalis anterior und den Circulus Willisii injiciren können; der Collateralweg ging, wie schon Wood und Arnold angeben, auf dem Wege der anderen Art. subclavia und der intercostalis superior zum Centralnervensystem. Ohne Verschliessung der Subclaviae ist demnach keine unblutige Ausschaltung des ganzen Centralnervensystems möglich; dieser Umstand verhinderte die Benutzung dieser Gefässgebiete als eine Art von Ventile bei der Abklemmung der Aorta, woraus aber kein sonderlicher Schaden zu erwachsen schien.

Die Folgen einer kurzdauernden (5 Minuten langen) Verschliessung der Aorta des Kaninchens sind auf das Gründlichste von S. Mayer untersucht worden. Als wichtigstes Resultat fand er, »dass die Rückenmarksbahnen der für den Blutdruck wichtigsten vasoconstrictorischen Nerven ein wesentlich anderes Verhalten gegen Anämie zeigen, als diejenigen Nerven, welche der willkürlichen Bewegung der Muskeln und der Sensibilität der Haut dienen«. Unsere Versuche bestätigen, wie nicht anders zu erwarten stand, im Wesentlichen jenes Ergebnis; abweichend sind nur die methodische Beweisführung, und einige durch deren Hilfe klarer hervortretende Einzelheiten. Zuvorderst wäre zu erwähnen, dass auch die motorischen und sensiblen Bahnen sich nicht ganz gleich verhalten. Die Motilität geht zuerst verloren, während die sensiblen Bahnen noch functioniren, wie folgendermaassen bewiesen werden kann: Zu einer Zeit, wo die hintere Hälfte des Kaninchens gar keine Bewegung mehr ausführt, löst Reizung des N. cruralis noch Bewegung der Vorderextremität aus; noch schärfer tritt die grössere Widerstandsfähigkeit der sensiblen Bahnen hervor, wenn auf Reizung des N. curalis auch die vorderen Extremitäten nicht mehr antworten, sondern als letzter Reflex eine leichte Aenderung der Athmung erfolgt und als allerletzter ausdauerndster Reflex eine mehr oder weniger grosse Blutdrucksteigerung. Irgend welche Schlüsse

auf anatomische Verhältnisse lassen sich aus diesen Verschiedenheiten nicht ziehen, seitdem H. E. Hering[1]) es sehr wahrscheinlich gemacht hat, dass durch die Anämisirung auch die weisse Substanz unerregbar wird. Wenn nun aber doch sowohl an den hinteren, wie auch an den vorderen Extremitäten die Sensibilität geschwunden ist, functionirt noch die centrale Gefässinnervation. S. Mayer hat diese Thatsache durch die Constatirung eines hohen Blutdruckes bei vollkommener Lähmung des Hinter und Mittelthieres erwiesen. Einen noch directeren Beweis haben wir dadurch geführt, dass wir nach jeder Abklemmung der Aorta und Wiedereröffnung derselben den N. depressor reizten; das Sinken des Blutdruckes und der Wiederanstieg zur vorherigen Höhe nach Aufhören der Reizung gaben dann die sicherste Auskunft, dass die Bahnen der Gefässnerven im Rückenmark noch functionstüchtig waren. Der Depressorreflex hält sich hartnäckig oft nach wiederholten Aortenverschliessungen, wenn schon längst jede Spur von Sensibilität und Motilität des Rückenmarks geschwunden und der Blutdruck schon erheblich gesunken ist; in solchen Fällen bleibt nichts anderes übrig als durch Verschluss der Kopfarterien das Gehirn und das Kopfmark zu tödten. Andererseits beweist die eingetretene Erfolglosigkeit der Depressorreizung, dass der Augenblick gekommen sei, wo functionell das Rückenmark ausgeschaltet ist. Wie bekannt, wirkt beim Kaninchen der Depressor zumeist auf den Splanchnicus; diejenigen Rückenmarkstheile, aus welchen der Splanchnicus entspringt, sind mit Sicherheit durch unser Verfahren ihrer nöthigen Blutversorgung beraubt. Nun hatten in der voraufgegangenen Mittheilung Lüscher und der Eine von uns aus den dort mitgetheilten Versuchen den Schluss gezogen, dass dem Splanchnicus des Kaninchens irgendwie bedeutsame Centren innerhalb des Rückenmarks abgehen. Unsere hier gewonnenen Erfahrungen stützen jene Annahme von neuem und berechtigen zur folgenden Erklärung der langen Erhaltung des Depressorreflexes: Das Gefässcentrum behält seine Herrschaft über das Splanchnicusgebiet nach mehrfacher Anämisirung

1) H. E. Hering, Das Verhalten der langen Bahnen des centralen Nervensystems nach Anämisirung. Centralbl. f. Physiologie 1898, No. 10.

des Rückenmarks, weil die Bahnen der Gefässnerven resistenter gegen Anämie sind als die motorischen und sensiblen, und weil die Bahnen zum Splanchnicus im Rückenmark direct ohne Einschaltung von Centren verlaufen.

Sobald im Versagen des Depressorreflexes die Anzeichen vorliegen, dass das Rückenmark ausgeschaltet sei, kann der Fortfall einer die Gefässe beeinflussenden centralen Innervation überdies durch das Ausbleiben einer Blutdrucksteigerung bei Asphyxie und durch die vollständige Wirkungslosigkeit der stärksten elektrischen Reizung des Rückenmarks bestätigt werden. Durch die letztere wird zugleich auch die vollständige Lähmung der Gefässnervenfasern selbst erwiesen. Beim Hunde ist man auf die beiden letztgenannten Mittel allein angewiesen; es zeigte sich in der Mehrzahl unserer Versuche am Hunde, dass trotz vollkommener Lähmung der motorischen und sensiblen Rückenmarksbahnen und nach Ausschaltung des Hirns und Kopfmarks Asphyxie immer noch die von den Autoren auf Rückenmarkserregung zurückgeführte Blutdrucksteigerung hervorrief. Da unsere Versuche alle an ganz jungen Hunden ausgeführt wurden, liegt die Annahme nahe, dass Theile des centralen Nervensystems junger Thiere gegen Anämie besonders widerstandsfähig seien, wofür auch eine Reihe anderer als die erwähnte Thatsache sprechen; dieser Gegenstand soll noch näher untersucht werden.

In einer Reihe von Versuchen, wo durch alle erwähnten Maassregeln der Fortfall der centralen Innervation erwiesen worden war, verblieb ein Gefässtonus, hinreichend, um einen Blutdruck von 30 bis 48 mm Hg zu erhalten. Wir theilen aus unseren Versuchsprotokollen zur Illustration des bisher Besprochenen vier Versuche am Kaninchen und einen am Hunde mit.

(Siehe Tabellen I—V auf S. 279 u. f.)

Unzweifelhaft geht hieraus hervor, dass nach vollständiger Ausschaltung eines allmählich functionslos gemachten Rückenmarks ein Gefässtonus vorhanden ist, welcher nur peripheren Apparaten seinen Ursprung verdanken kann. Eine voraufgegangene künstliche Erregung desselben ist durch die angewandte

Text folgt auf S. 287.

Tabelle I.

Kaninchen. 10 Minuten (5 + 5) Aortenverschluss.

Zeit	Mittel-druck	Pulszahl pro 10 Min.	Athmung	Bemerkungen
3 h 50′	90			
3 » 53′	56			N. depressor m. 200 Strst. gereizt; Reizung des Trigeminus gibt deutliche Blutdrucksteigerung
3 » 55′	90	31		
3 h 56′ — 4 h 1′				Aorta verschlossen; Druck sinkt auf die Abscisse; kein Puls in der Cruralis
4 h 8′	86	33		
4 » 9′	69			N. depressor m. 200 Strst. gereizt; beide Subclavien werden abgebunden (Vertebrales schon vorher)
4 h 11′ — 16′				Aorta verschlossen; Druck in der Cruralis sinkt auf d. Abscisse; kein Puls
4 h 17′	71	31		
18′	48			N. depressor mit 200 Strst. gereizt
19′	59			
19′ — 19′ 1″				Trigeminusreizung
19′ 7″	64			Druckanstieg fällt zusammen mit einer sehr vertieften Athmung
21′				Keine Empfindung u. Bewegung in den Gliedern
22′	78		künstl.	Beide Carotiden abgebunden
22′ 20″	143		»	
23′	145			Keine Krämpfe
25′	142	39		
36′	142			Kein Conjuncturalreflex; keine Empfindung oder Bewegung in den Gliedern. Druck fiel allmählich ab, Canüle wegen Gerinnsel gereinigt
45′	34			20 ccm Kochsalzlösung
5 h				20 ccm Kochsalzlösung; Herzschlag bessert sich; Druck bleibt wie vorher
5 » 5′				Asphyxie; Druck bleibt derselbe
10′	36			20 ccm Kochsalzlösung
15′	44			100 ccm Kochsalzlösung
16′				Asphyxie; ohne Einfluss auf den Blutdruck.

Tabelle II.

Kaninchen. $11^1/_2$ Minuten $(2 + 2 + 2^1/_2 + 5)$ Aortenverschluss.

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
10 h 30′	110	32		Reizung des Trigeminus sofort wirksam; vertiefte Athmung u. Erhöhung des Blutdruckes
31′	106			
31′ 15″	93			Linker N. depressor mit 100 Strst. gereizt
30″	114			
38″	80			Recht N. depr. m. 100 Strst. gereizt
10 h 37′	92	30		
38′ u. 39′			künstl.	Aorta verschlossen; während der ganzen 2 Minuten sehr starke Vaguspulse
40′	85	35	»	
45′ u. 46′			»	Aorta verschlossen; während der ganzen 2 Minuten sehr starke Vaguspulse bei hohem Druck
47′			»	Sensibilität und Motilität in die hint. Extremitäten verschwund.
51′	102		»	
51′ 15″	70		»	Linker N. depr. m. 100 Strst. gereizt
10 h 52′ 30″-10 h 55′	135		»	Aorta verschlossen; Perioden von grossen Vaguspulsen unterbrochen von häufigeren Pulsen
55′ 50″	90		»	
56′	60		»	Recht. N. depr. m. 100 Strst. gereizt
10 h 58′ 30-11 h 3′ 30″			»	Aorta verschlossen
58′ 30″ — 40″	127	29	»	
11 h 1′	141	30	»	
2′	142	32	»	
11 h 3′ 40″— 50″	106	32	»	
4′	70		»	N. depr. gereizt mit 100 Strst.
5′	76		»	Ausfluss von Harn; Extremitäten völlig gelähmt
5′ 10″	53		»	N. depr. gereizt
7′	91		»	
8′			»	Linke Carotis abgebunden
8′ 10″— 20″	152	29	»	
9′				Augenreflexe weg
10′				Einige Augenblicke krampfhafte Athmung
11′— 11′ 10″	149	32	»	
12′— 12′ 10″	146	31	»	
13′— 13′ 10″	145	29	»	
13′ 20″				Aussetzen der künstl. Athmung
15′	140	31		Wiedereinsetzen d. künstl. Athmg.

Zeit	Mitteldruck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
11 h 16′	99		künstl.	N. depr. mit 100 Strst. gereizt
17′	140		›	
22′	117		›	
28′	47		›	
29′	47		›	N. depr. ohne Wirkung auf den Blutdruck gereizt; Reizstärke 100 bis 1000
29′ 30″				Künstliche Athmung ausgesetzt
29′ 35″	60		keine	
30′	54		›	
30′ 30″	47		›	Künstl. Athmg. wieder eingesetzt
31′	50		künstl.	
32′	49		›	100 ccm Kochsalzlösung in die V. cruralis
32′ 30″	40	18	›	
33′			keine	Künstliche Athmung ausgesetzt
33′ 10″—20″	40	22	›	
34′—34′ 10″	38	20	›	
34′ 50″—35′	30	18	›	Herzschlag wird schlecht; 35′ 2″ Einsetzen der künstl. Athmung
35′—39′	34			100 ccm Kochsalzlösung
42′	34			
44′	38	21		
47′	38			
50′	40	20	künstl.	
55′	39		›	
12 h	39		›	Rückenmark direct m. 10000 Strst. ohne Erfolg gereizt
12 h 7′	26		›	
8′				Asphyxie ohne Drucksteigerung b. zum Aufhören d. Herzschlags

Tabelle III.

Kaninchen. 15 Minuten (5 + 3 + 3 + 4) Aortenverschluss.

Zeit	Mitteldruck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
3 h 3′	106	42		
4′	90			N. depr. mit 100 Strst. gereizt; Vaguspulse
4′ 30″	99			
18′	99			

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
3 h 19' 30" - 24' 30"				Aorta verschlossen; keine Vaguspulse; kein Puls in der Cruralis
24' 20" - 30"	136	39		Hintere Extremitäten gelähmt; in den vorderen Tremor
40" - 50"	122	35		
50" - 25'	114	25		Urinausfluss
25' 10" - 20"	94	29		
26'	96			
26' 4" - 12"				N. cruralis mit 100 Strst. gereizt; schwache Bewegung der vorderen Extremitäten
26' 10"	101			
20" - 30"	101	37		
28' 30" - 31' 30"				Aorta verschlossen; kein Puls in der Cruralis; in den letzten 30 Secunden Vaguspulse
31' 40" - 50"	82	33		
32'	66			N. depr. mit 100 Strst. gereizt
33' 30"	102			
32" - 45"				N. cruralis mit 200 Strst. gereizt; Athmung ein wenig vertieft
45"	103			
53" - 34' 4"				N. cruralis m. 1000 Strst. gereizt; nur vertiefte Athmung
34' 4"	104			
30" - 40"	101	37		
45" - 58"	102	35		N. cruralis mit 5000 Strst. gereizt; nur schwache Wirkung auf die Athmung
35' 20"	101			
30" - 38' 30"				Aorta verschlossen; vereinzelte Vaguspulse; kein Puls in der Cruralis
38' 20" - 30"	130	34		
40" - 50"	83	35		
39' 20" - 30"	79	40		
35"	65			N. depr. mit 100 Strst. gereizt; Vaguspulse
41'	90			
46'	94			
46' 30" - 50' 30"				Aorta verschlossen; kein Puls in der Cruralis
47' 40" - 50"	118	31		
48' 20" - 30"	112	29		
49' 30" - 50' 30"				Grosse Blutdruckschwankungen, von 4 Sec. Periode, nicht von der Athmung abhängig
50' 40" - 50"	75	38		

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
3 h 51′ 30″ - 40″	66	35		
43″ - 53″	67	35		N. crural. ohne Erfolg m. 6000 Strst. gereizt; auch keine Wirkung auf die Athmung
52′ 30″	70			
35″	52			N. depr. mit 100 Strst. gereizt; Vaguspulse
54′ 30″	84		künstl.	
55′ 15″				Linke Carotis mit Klemme verschlossen; sofort. Druckanstieg
56′ - 56′ 10″	121	41		
57′				Trigeminusreflex auf d. Athmung deutlich; gar kein Einfluss auf die Blutdruckcurve
58′ 0″ - 10″	124	42		
59′ 20″ - 30″	117	39		
59′ 40″				Rapides Absinken des Druckes
4 h				Linke Carotis wieder geöffnet. Herz schlägt aussetzend, grosse Schläge
4 » 0′ 50″	29			
1′ - 3′				50 ccm Kochsalzlösung; Herz schlägt wieder gut
3′ 10″ - 20″	54	31		
3′ 30″ - 50″				Reizung des N. cruralis mit 13000 Strst. und Reizung des N. trigeminus ohne jede Wirkung
5′ - 7′	36			50 ccm Kochsalzlösung
7′ 30″				Linke Carotis wieder zugeklemmt
8′			»	80 Sec. Asphyxie; ohne Wirkung } Herzschlag gut
9′ - 9′ 10″	50	21	»	} Herzschlag gut
11′	30	23	»	} Herzschlag gut
12′	30		»	} Herzschlag gut
12′ - 15′			keine	Asphyxie; allmähliches Absinken des Blutdruckes

Tabelle IV.

Kaninchen 11 Minuten (3 + 2 + 3 + 1 + 2) Aortenverschluss.

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
10 h 20′	120			
21′	58			N. depr. mit 100 Strst. gereizt
27′	100			

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
10 h 28′ — 32′				Aorta verschlossen; kein Puls in der Cruralis; nur kurze Periode von Vaguspulsen
32′ 50″	100			
36′ — 39′				Aorta verschlossen
41′ — 43′				Aorta verschlossen. 43′ alle vier Glieder gelähmt
48′	106			
48′ 30″ — 40″	62			N. depr. mit 100 Strst. gereizt
49′	102			
52′ — 55′				Aorta verschlossen; keine Vaguspulse; sehr regelmässige Blutdruckcurve mit regelmässigen Athemschwankungen. Krämpfe in den vorderen Extremitäten
55′ 10″ — 20″	93			
55′ 50″ — 56′	52			
57′ 20″ — 30″	93			N. cruralis mit 50 Strst. ohne Wirkung auf den Blutdruck gereizt
59′	100			N. cruralis m. 300 Strst. ohne Wirkung auf den Blutdruck gereizt
59′ 20″	107			
30″	94			N. cruralis mit 500 Strst. gereizt
40″	104			
11 h 0′ 30″				Aorta verschlossen; Krämpfe in den vorderen Extremitäten
1′ 30″				
4′ — 6′				Aorta verschlossen; Urinausfluss; Fäces gehen ab
7′ 50″ — 60″	55			
8′ 0″ — 35″				N. cruralis mit 500 Strst. gereizt; vertiefte Athmung
8′	55			
8′ 35″	57			
9′	64			
12′	88			
12′ 30″	62			N. depr. mit 100 Strst. gereizt
14′	90			N. cruralis ohne Erfolg mit 1000 Strst. gereizt
16′			künstl.	Linke Carotis abgeklemmt; Druck steigt; Krämpfe in den vorderen Extremitäten
19′				Kein Augenreflex; ab und zu schnappende Inspirationen
21′	76		»	
24′				N. depr. ohne Erfolg gereizt; desgl. N. crural. mit bis zu 13000 Strst.
27′	33		»	

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
11 h 28′				25 ccm NaCl-Lösung intravenös
28′ 10″	46			
28′ 15″			Asphyxie	Allmähliches Absinken d. Drucks
29′ 30″	12		künstl.	25 ccm NaCl-Lösung
31′				
31′ 10″	27			
32′	38			
33′	40			
33′ 30″-34′ 30″				25 ccm NaCl-Lösung
34′ 40″	38			
36′	38			
36′ 30″			Asphyxie	Allmähliches Absinken des Blutdrucks

Es waren vor Beginn des Versuches beide Vertebrales und beide Subclaviae abgebunden; rechte Carotis mit dem Manometer verbunden.

Tabelle V.

Hund. Beide Subclaviae und Vertebrales abgebunden; Canüle in die rechte Carotis 10 Minuten (2 + 2 + 2 + 2 + 2) Aortenverschluss.

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
9 h 30′ — 30′ 10″	75		künstl.	
30′ 10″			›	Aorta verschlossen
31′ — 31′ 10″	238	31	›	
32′ 10′			›	Aorta offen
32′ 30″ — 40″	37	29	›	
33′ 30″			›	Aorta verschlossen; kein Puls in der Cruralis
34′ 10″ — 20″	236	31	›	Pulse viel grösser als vorher
37′ 30″			›	Aorta geöffnet. Reizung des N. cruralis wirkt stark auf den Blutdruck
37	64		›	
39′			›	Aorta verschlossen
40′	234	29	›	
41′			›	Aorta geöffnet
43′			›	N. cruralis mit 100 Strst. gereizt; Einfluss auf die Athmung und den Blutdruck
45′ — 47′			›	Aorta verschlossen
47′ 30″	46	25	›	

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
9 h 48′			künstl.	25 ccm Kochsalzlösung in die V. cruralis
49′	80		»	Reizung des N. cruralis wirkt auf den Blutdruck
49′30″-51′30″			»	Aorta verschlossen
52′	61	26	»	
54′ 30″			»	Linke Carotis mit Klemme verschlossen
58′	108	25	»	Keine Krämpfe; Bewegungen des Rumpfes, nicht der Glieder; einige schnappende Athembewegungen
59′			»	Reizung des N. cruralis mit 100 Strst. hat starke Wirkung auf den Blutdruck
10 h 4′	84		»	Trigeminusreflex auf Athmung und Blutdruck erhalten
5′ — 18′			»	Schnappende Athmung in dieser Periode; wenige Secunden Asphyxie heben den Blutdruck auf 166
19′	62	25	»	
24′			»	N. cruralis mit 100 Strst. gereizt; Einfluss auf Athm. u. Blutdruck
26′			»	Linke Carotis wieder geöffnet
27′	28	18	»	Augenreflexe links vorhanden
29′	70	25	»	24 ccm Kochsalzlösung in die V. cruralis
31′			5 Athm. in d. Min.	Künstliche Athmung ausgesetzt
32′ — 32′ 10″	144		»	Druck sinkt dann wieder
33′				Einsetzen der künstl. Athmung
34′	70	24	künstl.	
35′			»	N. cruralis mit 1000 Strst. gereizt; Wirkung auf die Athmung und damit Drucksteigerung
36′			»	Trigeminusreizung ruft vertiefte Athmung u. damit eine Drucksteigerung hervor
39′			1 Athm. in d. Min.	Künstliche Athmung 80 Secunden ausgesetzt
40′ 10″	112			Grosse Vaguspulse
40′ 20″				Künstliche Athmung wieder eingesetzt
42′	35	22	künstl.	
43′			keine	Künstliche Athmung 110 Secunden ausgesetzt; keine Athmung, keine Kopfreflexe

Zeit	Mittel-druck	Puls pro 10 Sec.	Athmung	Bemerkungen
10 h 43′ 30″—40″	35	22	keine	
44′			»	Druck beginnt zu steigen; Pulse werden grösser
44′ 30″—40″	48	13	»	
44′ 50″				Künstliche Athmung wieder eingesetzt
50′			künstl.	50 ccm Kochsalzlösung in die V. cruralis
51′	48	16	»	Herzschlag kräftig u. regelmässig; Reizung d. N. cruralis m. 13000 Strst. hat gar keine Wirkung
52′	48			Asphyxie ruft nur riesige Vaguspulse hervor, keine Drucksteigerung. Reizung des Rückenmarkes mit 13000 Strst. ohne Wirkung. Druck bleibt auf 48 bestehen.

Methode ausgeschlossen. Die Schwäche des von uns benutzten Verfahrens liegt eher nach der anderen Richtung, als sie doch wahrscheinlich die wahre Wirkungsgrösse der peripheren Apparate bei weitem nicht zur vollen Geltung kommen lässt. Dafür gibt es Anhaltspunkte; so litt in einer Anzahl von Versuchen nach mehrfacher, kurzdauernder Aortenverschliessung nachweisbar die Durchlässigkeit der Gefässe, indem dieselbe bedeutend zugenommen hatte; ferner der Umstand, dass trotz geringer Blutverluste mehrfach erst eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr die Spannung der Gefässe hob. Wenn diese Nachtheile, welche wohl jedem grösseren Experimentaleingriffe nach Allem, was Goltz über die Eigenthümlichkeiten der Gefässnerven kennen gelehrt hat, anhaften, in Erwägung gezogen werden, lehren die mitgetheilten Versuche um so mehr das Vorhandensein eines normalen peripheren Gefässtonus. Welches der innere Zusammenhang zwischen der centralen und peripheren Gefässinnervation sei und ob nicht normaler Weise ein hoher Tonus der centralen und peripheren Apparate als zusammengehöriger, einheitlicher Zustand anzusehen sei, mag der besonderen Untersuchung aufbewahrt bleiben.

Der Nahrungsbedarf im Winter und Sommer des gemässigten Klimas.

Von

Dr. **Karl Ernst Ranke**, München.

In den Ansichten über den Gesammtstoffwechsel des Menschen unter den verschiedenen Klimaten unserer Erde ist in der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts eine durchgreifende Aenderung eingetreten. Unter dem Vorgang Lavoisier's und Liebig's hatte man lange an eine ausgedehnte Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Lufttemperatur geglaubt. Heute wird, wenigstens den heissen Klimaten, jeder Einfluss auf den Gesammtstoffwechsel abgesprochen.

Diese Aenderung hat sich vollzogen im Anschluss an Voit's bekannte Experimente, in denen er nur für Temperaturen unter 16° C. die von Lavoisier angenommene Abhängigkeit des Gesammtstoffwechsels von der Lufttemperatur hatte nachweisen können. Während unter dieser Grenze, die etwa der mittleren Temperatur entspricht, bei der wir Mitteleuropäer unser Leben zuzubringen pflegen, sich mit sinkender Temperatur ein Steigen der Zersetzung und umgekehrt bei steigender Temperatur eine Verminderung des Gesammtstoffwechsels fand, liess sich bei Temperaturen über 16° eine solche Abhängigkeit des Stoffverbrauchs von der Temperatur nicht mehr nachweisen. Anstatt der erwarteten weiteren Verminderung trat vielmehr eine geringe Erhöhung der Zersetzung ein.

Damit war, wie Voit sagt (»Ueber die Nahrung in verschiedenen Klimaten«, Vortrag, gehalten in der Münchener anthropologischen Gesellschaft 1891) in den »physiologischen Versuchen kein Anhaltspunkt mehr für die Anschauung von dem grösseren Verbrauch in kaltem und dem kleineren im warmen Klima« geboten. »In der Wärme findet sich keine chemische Regulation und in der Kälte höchstens unter ganz bestimmten Bedingungen.«

Diese Auffassung hat heute unbestrittene Geltung erlangt. Sie ist durch alle nachfolgenden Untersuchungen bestätigt worden, so namentlich durch eine Reihe sehr exacter Versuche C. Eykmann's, soweit sie sich auf die Tropen und auf die Sommermonate beziehen. Wenn ich trotzdem mich noch einmal mit dieser Frage beschäftigt habe, so hat das darin seinen Grund, dass die ebenerwähnten Versuche sich nur über verhältnissmässig kurze Zeiträume erstrecken, während eigene Erfahrungen in den Tropen[1]), sowie die Versuche von Herzog Karl Theodor in Bayern an der Katze, für lange Zeiträume eine Verminderung der Zersetzung unter dem Einfluss hoher Temperaturen wahrscheinlich zu machen schienen.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, für längere Perioden im Sommer und Winter für den Menschen diejenige Grösse der Nahrungsaufnahme aufzufinden, bei welcher an ein und demselben Individuum unter sonst gleichen Bedingungen Gewichtsconstanz eintritt. Für beide Versuche wurde die Dauer von 30 Tagen eingehalten. Sie sind beide am Verfasser selbst angestellt worden, der während beider die gleiche Thätigkeit als Assistent an der chirurgischen Abtheilung der Universitäts-Kinderklinik zu München ausübte, wodurch die grösstmögliche Gleichheit der Arbeitsleistung garantirt erscheint. Die Verpflegung stammte in beiden Versuchen aus der gleichen Küche. Das Körpergewicht wurde dabei unter allen möglichen Cautelen bestimmt. Es wurde jeden Morgen zur gleichen Tageszeit, direct nach dem Aufstehen, nüchtern, ohne Kleidung, und nach Entleerung des Morgenharns festgestellt und von der so erhaltenen

1) Dr. K. E. Ranke, Ueber die Einwirkung des Tropenklimas auf den Menschen. Berlin, Hirschwald 1900.

Zahl der ganz regelmässig nur einmal am Tag, ca. $1^{1}/_{2}$ Stunden nach dem Aufstehen, entleerte Koth in Abrechnung gebracht.

Herrn Geheimrath Professor Dr. von Voit, der mich mit seinem Rathe bei dieser Untersuchung in freundlichster Weise gefördert hat, und Herrn Hofrath Professor Dr. Hilger, der mir auf das Zuvorkommendste Platz in seinem Laboratorium für die Stickstoffbestimmungen zur Verfügung stellte, sowie dessen immer hilfbereiten Assistenten, Herrn Dr. Mai, sage ich für ihre Unterstützung bei meinen Arbeiten meinen wärmsten Dank. Auch meinem verehrten Freund, Professor Dr. Vogel, der mir stets mit Rath und That beigestanden, möchte ich hier nochmals meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Methode.

Alle Speisen und Getränke wurden auf 0,5 g genau gewogen oder auf ca. 2—3 ccm genau abgemessen. Ihre Zusammensetzung wurde dann aus den König'schen Tabellen berechnet. Für die Mehrzahl der gekochten Speisen ist dabei das allgemein übliche Verfahren angewendet worden, die procentische Zusammensetzung nach dem Resultat der Wägung der Rohmaterialien und einer Wägung der fertigen Speise zu berechnen. Auf diese Weise kann die Zusammensetzung aller der Speisen berechnet werden, die bei der Erwärmung und Zubereitung nur den Wassergehalt verändern. Entsteht aber bei der Zubereitung ein Abfallsproduct, das getrennt aufgetragen wird, so musste dieses analysirt werden. So z. B. beim Braten und Kochen des Fleisches die Bratensauce und die Fleischbrühe.

Schon bei früheren Ernährungsversuchen hatte ich bemerkt, dass einzelne gekochte Speisen, entgegen der allgemein geltenden Anschauung, eine auffallend constante Zusammensetzung besassen, auch wenn nicht nach einem Recept gekocht worden war. Die vorliegende Arbeit bot mir Gelegenheit, diese Verhältnisse weiter zu studiren. Meine vielfachen Wägungen und Berechnungen setzen mich in die Lage, über die Zusammensetzung der von mir am häufigsten aufgenommenen Speisen genaue Angaben zu machen. In Tabelle I ist nach der Abweichung der

einzelnen Beobachtungen vom Mittel der mittlere Fehler berechnet worden, mit dem jede einzelne Zahl belastet ist.

Tabelle I.

Name der Speisen	Eiweiss in %	Mittl. Fehler in g	Fett in %	Mittl. Fehler in g	Kohlehydr. in %	Mittl. Fehler in g	Wasser in %	Mittl. Fehler in g
Auflauf	9,5	0,74	22,9	3,00	27,0	2,22	—	—
Beefsteak	30,8	1,51	12,8	0,78	—	—	—	—
Bohnen, gekocht .	8,1	0,34	10,4	0,50	7,9	0,88	—	—
Bratkartoffeln . . .	2,4	0,17	8,2	2,45	28,2	1,85	—	—
Bratwurst	18,4	0,51	33,7	0,35	—	—	—	—
Brodsuppe	1,4	0,20	0,3	—	5,4	0,41	92,8	1,00
Gerstensuppe . . .	1,1	0,17	0,4	—	5,4	0,56	91,6	1,20
Griessuppe	1,1	0,07	0,3	—	4,4	0,35	93,5	0,95
Huhn, gekocht . .	37,7	0,93	3,0	—	—	—	—	—
Kalbsschnitzel, natur.	20,0	0,43	6,0	0,10	3,2	0,35	—	—
Kartoffeln, geröstet .	2,7	0,33	9,9	3,80	28,8	1,88	—	—
» gekocht .	1,9	0,02	—	—	23,1	0,27	—	—
» -Nudeln .	3,3	0,56	11,0	0,95	36,3	3,88	—	—
» -Schmarr.	5,1	0,26	12,8	0,25	20,5	2,00	—	—
Maccaroninudeln .	2,8	—	3,5	0,35	20,9	0,20	—	—
Mehlsuppe	0,8	0,12	4,3	0,20	2,5	0,17	91,9	0,32
Nudelsuppe . . .	1,3	0,46	0,5	0,08	4,9	1,75	92,3	1,80
Pfannkuchen . . .	9,0	0,03	20,1	2,99	23,3	0,57	—	—
Reis, gekocht . . .	2,2	0,09	4,4	0,34	29,2	1,33	—	—
Reissuppe	0,7	0,07	0,2	—	6,6	0,47	91,6	0,71
Rindfleisch, gebraten	27,8	1,23	10,7	0,63	—	—	—	—
» gekocht.	31,0	0,47	4,0	0,08	—	—	—	—
Schweinefleisch, gebr.	22,1	0,35	19,4	0,07	—	—	—	—
» gekocht	23,1	0,94	40,1	1,62	—	—	—	—
Schweinscotelett . .	17,3	1,51	27,3	1,05	4,0	0,25	—	—
Spiegeleier	13,8	0,25	16,8	1,01	—	—	—	—
Zunge, geräuchert gekocht	26,3	0,10	34,2	0,10	—	—	—	—
Zwetschgen, gedörrt, gekocht	1,3	0,07	0,3	—	38,4	0,07	—	—

Dabei sehen wir grosse Verschiedenheiten des Fehlers. Wir sehen Fehler, die 10% weit überschreiten und wir sehen Fehler, die sich innerhalb der Grenzen halten, die eine wissenschaftliche Benützung der Mittelzahl ermöglichen. Betrachten wir uns die Zahlen genauer, so finden wir, dass die Speisen mit kleinen

Fehlerzahlen eine gemeinsame Eigenschaft aufweisen. Es ist das die Möglichkeit, aus grob makroskopischen Veränderungen, die sich hauptsächlich auf Farbe und Consistenz beziehen, einen Schluss auf das Garsein oder Fertigsein der Speisen zu ziehen. Zunächst sind das Speisen, bei denen ein und derselbe Quellungszustand herbeigeführt wird, wie z. B. beim Reis. So verschieden seine Zubereitung, bald als dünner Brei, bald als mehr körnige Speise, in den einzelnen Ländern auch sein mag, so ist doch in den einzelnen Haushaltungen eine Art von Sitte der Zubereitung zu bemerken. Diese Erscheinung kennen wir ja schon von der Zubereitung des Brodes, das für die einzelnen Bäckereien und sogar Oertlichkeiten eine relativ sehr constante Zusammensetzung aufweist und schon seit langem sind Mittelzahlen für die einzelnen Länder aufgestellt, die auch stets ohne Bedenken benützt worden sind.

Aehnlich liegt die Sache beim Fleisch. Gar gekochtes Fleisch hat in ein und derselben Haushaltung einen sehr constanten Werth, da das Fleisch bis auf Bruchtheile von Stunden gleich lang auf dem Feuer bleibt, und die Art des Zusetzens etc. in kleineren Haushaltungen nicht wesentlich wechselt. Auch beim gebratenen Fleisch zeigt sich, dass einzelnen Formen des »englisch, halbenglisch« und »durchgebraten« bestimmte Grade des Wasserverlustes entsprechen.

Tabelle II.[1])

Name der Speisen	Eiweiss	Fehler in %	Fett	Fehler in %	Kohlehydr.	Fehler in %	Wasser	Fehler in %
			Eiweissträger.					
Bratwurst*)	18,4	2,77	33,7	1,04	—	—	—	—
Filetbraten*)	27,8	4,42	10,7	5,89	—	—	—	—
Huhn, gekocht	37,7	2,47	3,0	—	—	—	—	—
Kalbsschnitzel, nat.	20,0	2,15	6,0	1,67	3,2	10,94	—	—
Rindfleisch, gekocht	31,0	1,52	4,0	2,05	—	—	—	—
Schweinebraten*)	22,1	1,58	19,4	0,36	—	—	—	—
Schweinefisch., gek.*)	23,1	4,03	40,1	4,04	—	—	—	—
Schweinscotelett*)	17,3	4,05	27,3	3,85	4,1	6,22	—	—
Zunge, geräuchert, gekocht*)	26,3	0,38	34,2	0,29	—	—	—	—

1) Speisen von zuverlässiger Zusammensetzung.

Die mit *) bezeichneten Speisen kommen auch als Fettträger in Betracht.

Name der Speisen	Ei-weiss	Fehler in %	Fett	Fehler in %	Kohle-hydr.	Fehler in %	Was-ser	Fehler in %
			Kohlehydratträger.					
Bohnen, gekocht[1] .	8,1	4,44	10,4	4,81	7,9	4,81	—	—
Kartoffeln, gekocht .	1,9	1,28	—	—	23,1	1,19	—	—
Maccaroninudeln . .	2,3	—	3,5	10,00	20,9	0,96	—	—
Reis, gekocht . . .	2,2	3,94	4,4	7,82	29,2	4,55	—	—
Zwetschgen, gedörrt, gekocht	1,3	5,46	0,3	—	38,4	0,18	—	—
			Suppen. (Wasser- und Fleischsalzträger.)					
Brodsuppe	1,4	14,29	0,3	—	5,4	7,55	92,8	1,08
Gerstensuppe . . .	1,1	15,45	0,4	—	5,4	10,40	91,6	1,31
Griessuppe	1,1	6,45	0,3	—	4,4	8,05	93,5	1,02
Mehlsuppe	0,8	15,00	4,3	4,70	2,5	6,80	91,9	0,35
Nudelsuppe . . .	1,3	35,38	0,5	15,80	4,9	35,70	92,3	1,95
Reissuppe	0,7	10,14	0,2	—	6,6	7,12	91,6	0,78

Andererseits ergab meine Untersuchung aber eine grössere Anzahl von Speisen, die für einen derartigen Versuch durchaus ungeeignet sind. Es sind das vor allem in der Pfanne hergestellte Speisen, wie der Pfannenkuchen, Schmarren, verschiedene Arten Schmalznudeln, die gerösteten Kartoffeln und dann die verschiedenen Formen des Auflaufs, bei denen, obwohl der Teig sehr gleichmässig zubereitet zu werden pflegt, je nachdem die Köchin mehr oder weniger Fett in die Pfanne gethan und die Speisen — wenn auch nur verhältnissmässig kurze Zeit — mehr oder weniger lang auf dem Feuer gelassen, schon sehr grosse Schwankungen in der procentigen Zusammensetzung auftreten.

(Siehe Tabelle III auf S. 294.)

Nach diesen Resultaten habe ich für die am häufigsten genossenen Speisen, nachdem einmal eine Anzahl von Bestimmungen gemacht worden war, von einer weiteren täglichen Berechnung abgesehen und die eben gegebenen Mittelzahlen, soweit sie verlässig sind, benützt.

Um nun ganz sicher zu gehen, und einen genauen Maassstab für die Grösse des damit eingeführten Fehlers zu bekommen,

Tabelle III.[1])

Name der Speisen	Ei-weiss	Fehler in %	Fett	Fehler in %	Kohle-hydrate	Fehler in %
Auflauf	9,5	7,95	22,9	13,14	27,0	8,22
Beefsteak	30,8	4,90	12,3	6,34	—	—
Bratkartoffeln . . .	2,4	7,08	8,2	29,90	28,2	6,56
Kartoffeln, geröstet .	2,7	12,22	9,9	31,11	28,8	6,53
» -Nudeln .	3,3	16,19	11,0	8,64	36,3	10,74
» -Schmarren	5,1	5,1	12,8	1,95	20,5	9,76
Pfannkuchen	9,0	3,19	20,1	14,92	23,3	2,45
Spiegeleier	13,8	1,81	16,8	6,00	—	—

habe ich für einzelne Tage an der Hand der eben angeführten Zahlen den durch die Mittelwerthe der gekochten Speisen eingeführten Fehler der Gesammtaufnahme berechnet. Es sind zu dieser Berechnung sechs Tage, drei Tage im Winter und drei Tage im Sommer, benützt worden. Damit Interessenten von der Art der Berechnung Einsicht nehmen können, sei ein Beispiel in Extenso gegeben.

Am 17. I. 99 wurde an gekochten Speisen aufgenommen:

374 g Mehlsuppe, 159 g Schweinscotelett, 196 g im Dampf gekochte Kartoffeln, 50 g gedörrte gekochte Zwetschgen und 112 g gebratenes Rindfleisch. Diese enthielten an Eiweiss:

		mit einem absol. mittl. Fehler von
Mehlsuppe	2,99 g	0,45 g
Schweinscotelett . . .	27,51 »	1,11 »
Kartoffeln, gekocht . .	3,72 »	0,05 »
Zwetschgen, gekocht .	0,65 »	0,04 »
Rindfleisch, gebraten .	34,83 »	0,53 »
Summe	69,70 g	1,31 g oder 1,88%.

An Fett wurde darin aufgenommen:

Mehlsuppe	16,08 g	0,76 g
Schweinscotelett . . .	43,41 »	1,67 »
Kartoffeln	— »	— »
Zwetschgen, gekocht .	0,15 »	— »
Rindfleisch, gebraten .	13,44 »	0,79 »
Summe	73,08 g	2,00 g oder 2,74%.

1) Speisen von unzuverlässiger Zusammensetzung.

An Kohlehydraten wurde darin aufgenommen:

		mit einem absol. mittl. Fehler v.
Mehlsuppe	9,35 g	0,64 g
Schweinscotelett . . .	6,52 »	0,41 »
Kartoffeln	44,88 »	0,53 »
Zwetschgen, gekocht .	19,20 »	0,03 »
Rindfleisch, gebraten .	— »	— »
Summe	79,95 g	0,93 g oder 1,16%.

Der Fehler der jeweiligen Summe ist dabei nach der Formel berechnet worden, mittlerer Fehler der Summe

$$= \sqrt{\delta_1^2 + \delta_2^2 + \ldots + \delta_n^2},$$

wobei $\delta_1, \delta_2 \ldots . \delta_n$ die mittleren Fehlergrössen der einzelnen Summanden bezeichnen.

Aus den oben angegebenen Zahlen ergibt sich für die
285,77 Eiweisscalorien ein absolut. mittlerer Fehler von 5,37 Cal.
679,64 Fett- » » » » » » 18,60 »
327,80 Kohlehydr.» » » » » » 3,81 »

Für die 1293,21 in gekochten Speisen aufgenommenen Calorien ergibt sich demnach ein mittlerer Fehler von 19,73 Cal. (1,53%). Der wahrscheinliche Fehler beträgt also nur 13,22 Cal. (1,03%). Da am 17. I. insgesammt 3266 Cal. aufgenommen worden sind, ist die Calorienzahl für diesen Tag aus der Benützung meiner Mittelzahlen gekochter Speisen nur mit einem wahrscheinlichen Fehler von 0,40% belastet.

Für die fünf weiteren Tage ergeben sich die folgenden Fehlergrössen: 0,39, 0,63, 0,54, 0,27, 0,16% der Gesammtaufnahme.

Derartige Fehlergrössen einer Einzelbeobachtung verschwinden bei einem Mittel von 30 Beobachtungen nahezu ganz. Die Aufstellung und Benützung meiner Mittelzahlen kann also für den speciellen Fall eine berechtigte genannt werden. Eine Berechtigung dieser Mittelzahlen im Allgemeinen existirt aber in keiner Weise. Es sind damit nur Angaben über die Zusammensetzung der Speisen in der von mir benützten Küche gemacht. Innerhalb der einzelnen Haushaltungen werden sich die Verhältnisse sehr wahrscheinlich ähnlich verhalten, dagegen werden die Haushaltungen unter einander gewiss Unterschiede aufweisen.

Mit diesen Berechnungen ist noch keine Schätzung des thatsächlichen Gesammtfehlers gegeben.

Auf denselben ist ja auch die Fehlergrösse der für die Rohmaterialien benützten Mittelzahlen von Einfluss. Eine einigermaassen genaue Controle dieses Fehlers ist nur möglich, wenn wir mittelst anderer Bestimmungsmethoden uns einen Vergleichswerth verschaffen. Für das Eiweiss habe ich das an einzelnen Tagen auch ausgeführt. Durch Bestimmung des Stickstoffgehalts von Harn und Koth ist die Uebereinstimmung des thatsächlich ausgeschiedenen Stickstoffs mit dem aus meinen Tabellen berechneten eingeführten Stickstoff geprüft worden. Dabei ergaben sich an sieben aufeinander folgenden Tagen im Januar 1899 die folgenden Verhältnisse:

Tabelle IV.

Datum	N im Urin	N im Koth	Gesammt-N-Ausfuhr	Eiweissverbrauch, berechnet aus der	
				N-Ausscheidung	aufgenomm. Nahrung
31. I. 1899	19,35	2,90	22,25	139,38	136,48
1. II. »	20,56	2,39	22,95	143,44	136,31
2. » »	18,65	0,74	19,39	121,19	143,22
3. » »	17,00	2,91	19,91	124,44	127,64
4. » »	16,74	2,06	18,80	117,50	144,94
5. » »	15,98	1,87	17,85	115,51	130,20
6. » »	18,14	2,61	20,75	129,69	105,30
Mittel	18,06	2,20	20,27	127,26	132,00

Die in Harn und Koth gefundene Stickstoffmenge war also im Mittel von sieben Tagen um 3,59 % kleiner als die nach meinen Mittelwerthen berechnete Zahl des Stickstoffgehalts der an diesen sieben Tagen aufgenommenen Nahrung. Dasselbe habe ich für sieben Tage des Sommerversuchs durchgeführt. Die Differenz war hier noch kleiner und betrug im Mittel von sieben Tagen 3,05 %, vgl. Tab. V, um welche wieder die in Harn und Koth gefundene Stickstoffmenge kleiner ist als die aus der aufgenommenen Nahrung berechnete Zahl.

In beiden Fällen ist also ein Stickstoffdeficit zu finden gewesen. Da sich die gesammte Grösse dieses Unterschieds aus

Tabelle V.

Datum	N im Urin	N im Koth	Gesammt-N-Ausfuhr	Eiweissverbrauch, berechnet aus der N-Ausscheidung	Eiweissverbrauch, berechnet aus der aufgenomm. Nahrung
4. VII. 1899	16,83	1,77	18,60	116,25	130,2
5. » »	16,29	0,78	17,07	106,69	116,0
6. » »	15,15	1,63	16,78	104,88	105,6
7. » »	17,19	1,13	18,32	114,50	139,9
8. » »	17,17	1,78	18,95	118,44	97,9
9. » »	19,83	3,93	23,76	148,50	148,6
10. » »	21,98	2,31	24,29	151,88	150,2
Mittel	17,78	1,90	19,68	123,00	126,9

den Fehlern der beiden Methoden zusammensetzt, so ist sie sehr wahrscheinlich grösser als die Abweichung der berechneten und der beobachteten Zahlen von der Wirklichkeit. Ein geringes Stickstoffdeficit ist ja bekanntlich die gewöhnliche Art des bei derartigen Untersuchungen gemachten Fehlers. Ausserdem sehen wir, dass die Abweichung constant ist, so dass jedenfalls meine berechneten Zahlen unter sich gut vergleichbar sind, wenn auch festgehalten werden muss, dass die absoluten Zahlen, höchst wahrscheinlich, wie das meiner Meinung nach für alle auf gleiche Weise berechneten Versuche gilt, etwas zu hoch sind.

Ueber das Verhältniss der im Haushalt zubereiteten und der einer solchen Zubereitung nicht mehr bedürfenden Speisen geben die folgenden Tabellen Aufschluss.

(Siehe Tabelle VI auf S. 298.)

Man ersieht daraus, dass etwas weniger als die Hälfte aller aufgenommenen Speisen im Haushalt eigens zubereitet zu werden pflegten. Die übrigen sind fertig zum Genuss aus dem Handel bezogen worden, wie Brod, Butter, Käse, Zucker, Milch etc.

Resultate.

Die Versuchsresultate, deren Einzelheiten aus den im Anhang gegebenen Tabellen entnommen werden können, sind im Grossen und Ganzen folgende.

Tabelle VI.

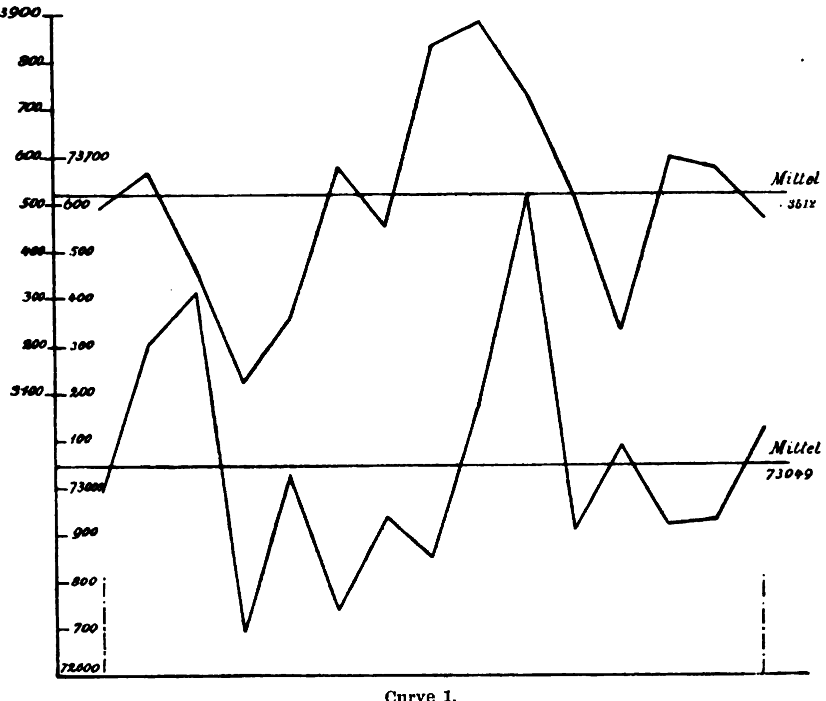
a) 6 Wintertage.

Datum	Eiweiss				Fett				Kohlehydrate			
	Gesammt-	ungekocht	gekocht	gekocht in % des Ges.	Gesammt-	ungekocht	gekocht	gekocht in % des Ges.	Gesammt-	ungekocht	gekocht	gekocht in % des Ges.
19. I. 1899	111,03	54,43	56,60	51,0	158,07	74,26	83,81	53,0	290,74	156,60	184,14	46,1
15. » »	148,97	65,14	83,83	56,3	125,53	84,44	41,09	32,7	333,46	233,14	100,32	30,1
11. » »	142,87	93,62	49,25	34,5	199,59	130,81	68,78	34,5	369,71	241,35	128,36	34,7
22. » »	156,12	53,93	102,19	65,5	138,49	83,66	54,83	39,6	352,50	209,00	143,50	40,7
25. » »	119,78	73,25	46,53	38,8	197,14	98,29	98,85	50,1	406,70	258,18	148,52	36,5
4. II. »	144,94	75,56	69,38	47,9	193,84	70,46	123,38	63,7	398,94	195,52	203,42	51,0
Mittel	137,29	69,32	67,96	49,0	168,78	91,32	78,46	45,6	358,68	215,63	143,04	39,9

b) 6 Sommertage.

Datum	Eiweiss				Fett				Kohlehydrate			
	Gesammt-	ungekocht	gekocht	gekocht in % des Ges.	Gesammt-	ungekocht	gekocht	gekocht in % des Ges.	Gesammt-	ungekocht	gekocht	gekocht in % des Ges.
4. VII. 1899	130,2	62,8	53,0	40,7	163,2	86,0	70,0	42,9	316,5	223,0	93,5	29,5
5. » »	116,0	45,2	70,8	61,0	114,4	68,9	42,5	38,2	293,6	172,7	120,9	41,2
6. » »	105,6	78,3	32,3	30,6	161,5	111,4	50,1	31,0	392,8	207,2	185,1	47,2
7. » »	139,9	43,8	96,1	68,7	140,0	93,1	46,9	33,5	409,9	239,6	170,3	41,6
14. » »	146,9	62,2	84,7	57,7	199,3	120,2	79,1	39,7	469,5	221,9	247,6	52,7
20. » »	113,7	71,8	41,9	36,9	166,0	104,8	61,2	36,9	394,0	226,1	167,9	42,6
Mittel	125,4	59,9	68,1	49,3	157,4	97,4	58,3	37,0	379,3	215,1	164,2	42,5

Um ein Körpergewicht von 73,042 kg im Mittel aufrecht zu erhalten, bedurfte ich im Zeitraum vom 10. Januar bis 8. Februar 1899 einer Nahrungsaufnahme von 137,5 g Eiweiss, 162,2 g Fett, 351,1 g Kohlehydrate, während im Sommer vom 6. Juli bis 3. August zur Aufrechterhaltung eines Körpergewichtes von 73,470 kg im Mittel 134,9 g Eiweiss, 162,3 g Fett, 372,0 g Kohlehydrate



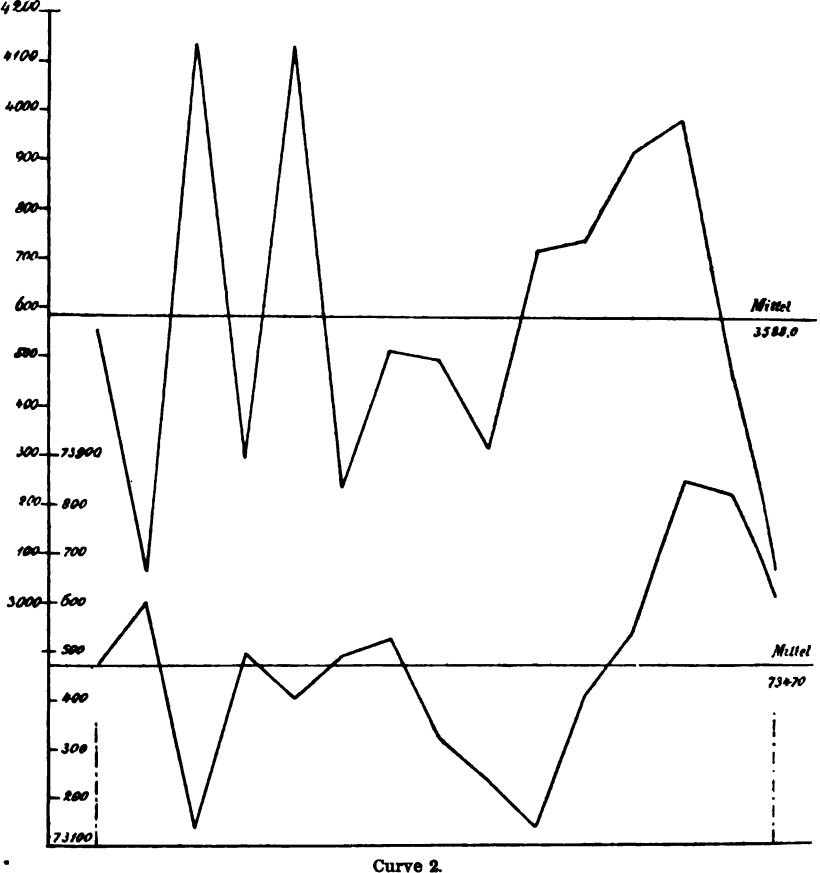
Curve 1.
Winter 1899. Calorien über Körpergewicht.

nothwendig waren[1]). Der Calorienwerth stellt sich für den Winter auf 3511,5 Cal. brutto und 3230,6 netto und im Sommer auf 3588,0 brutto und 3301,0 netto. Berechnen wir die netto-Calorien auf das Normalgewicht von 70 kg, so erhalten wir für den Winter 3140,0 und für den Sommer 3196,2 Calorien.

Die Nahrungsmenge, welche zu einer dauernden Constanz des Körpergewichtes führte, war also im Sommer gewiss nicht niedriger als im Winter.

1) Ueber das Verhältniss von animalischem zu vegetabilischem Eiweiss siehe Anhang Tabelle XVII.

Wenn diese Mittelzahlen verlässige sein sollen, so muss im Grossen und Ganzen eine Übereinstimmung im Verlauf der Curve des Körpergewichts und der Curve der Nahrungsaufnahme aufzufinden sein. Curve I und II geben den Verlauf der Schwan-



Curve 2.
Sommer 1899. Calorien über Körpergewicht.

kungen des Körpergewichts und der in der Nahrung aufgenommenen Calorien für je zweitägige Perioden.

Eine genauere Übereinstimmung kann wohl kaum erwartet werden. Aus den im Anhang gegebenen Tabellen kann man sich überzeugen, dass weder die Curve der Wasseraufnahme (Curven 6 u. 7), noch die der Aufnahme von Trockensubstanz (Curven 8 u. 9) eine genauere Übereinstimmung mit der Körpergewichtsbewegung

aufweisen. Im Winter haben alle vier Curven eine sehr grosse Aehnlichkeit, im Sommer dagegen sind die Bewegungen der Wasseraufnahme und des Körpergewichts durchaus incongruent, während der Caloriengehalt der Nahrung und das Körpergewicht sich parallel bewegen.

Sehr lehrreich sind die Curven 10 und 11 des Anhangs, die uns den Zusammenhang der Variationen des Körpergewichts und der Harnmenge zeigen. Im Winter ist eine absolute Abhängigkeit der Harnmenge von der Bewegung des Körpergewichts zu sehen. Mit steigendem Körpergewicht steigt regelmässig die Harnmenge und umgekehrt. Es scheint mir das ein Beweis zu sein, dass die Bewegungen des Körpergewichts, unter den in der Einleitung beschriebenen Cautelen, nicht wohl Schwankungen im Wassergehalt sein können, da wir dann das umgekehrte Verhältniss erwarten müssten. Es ist das ja auch nicht die erste Beobachtung davon, dass Ansatz von Körpersubstanz und vermehrte Wasserausscheidung durch die Nieren einander begleiten.

Im Sommer ist diese Uebereinstimmung verwischt. Ohne Zweifel in Folge der Temperaturverhältnisse, die hier selbständige Schwankungen der Wasserverdampfung durch Haut und Lungen und damit der Wasseraufnahme verursachen, die dann in umgekehrter Weise in der Harnmenge wieder hervortreten.

Wir sehen, dass beide Versuche Perioden deutlichen Ansteigens des Körpergewichts enthalten. Es muss also die Calorienmenge, welche während dieser Periode einen Ansatz von Körpergewicht bewirkt hat, höher sein als die Mittelzahl des Versuchs, die nur ein Constantbleiben des Körpergewichts zur Folge hatte. Das ist auch der Fall. Während einer Periode von zunehmendem Körpergewicht vom 20. bis 30. Januar, während deren mein Körpergewicht von 72,737 kg auf 73,622 kg, also um 885 g anstieg, betrug die Nahrungsaufnahme im Mittel 3696 Cal., also pro Tag 184 Cal. mehr als die zur Erhaltung nothwendige Mittelzahl von 3512 Cal. Während einer ebenfalls zehntägigen Periode des Sommerversuchs, vom 24. Juli bis 3. August, während deren mein Körpergewicht von 73,139 kg auf 73,822 kg, also um 683 g anstieg, betrug die Nahrungsaufnahme im Mittel 3773 Cal.

oder 185 Cal. mehr als die zur Aufrechterhaltung des Körpergewichts nothwendige Mittelzahl von 3588 Cal. Der gleiche Calorienüberschuss hat also im Sommer nicht nur keinen höheren Gewichtszuwachs bewirkt, sondern sogar nur einen geringeren.

Da wir beim Ansatz das gleiche Verhältniss finden wie bei der Erhaltungsnahrung, so gewinnt das Verhalten der letzteren an Bedeutung, und da die Fehlergrenze der letzteren Zahl bei der grossen Anzahl der Versuchstage sehr eng ist, scheint mir auch der kleine Unterschied zwischen Winter und Sommer Beachtung zu verdienen. Der kleine Ueberschuss der Calorienzufuhr im Sommer kommt allein auf Rechnung der Kohlehydrate zu stehen. Die Fettaufnahme ist in beiden Versuchen vollkommen gleich, die Eiweissaufnahme im Sommer sogar um ein Geringes niedriger als im Winter. Es liegen mehrere Gründe vor, die es wahrscheinlich machen, dass zur Erreichung einer langdauernden Gewichtsconstanz im Sommer eher mehr als weniger an Nahrungsmitteln, und zwar gerade an stickstofffreien, nöthig seien, als im Winter. Es kommt dafür zunächst die von allen Beobachtern nachgewiesene Vermehrung der Kohlensäure-Ausscheidung unter dem Einfluss einer kräftigen physikalischen Wärmeregulation, also einer Vermehrung der inneren Arbeit in Betracht. Andererseits wäre es möglich, dass der Wasserverlust während der Nachtstunden, die direkt der Wägung vorausgehen, während des Sommers ein höherer gewesen sei als während des Winters, obwohl mir während keiner Nacht eine stärkere Transspiration zu Bewusstsein gekommen ist, und, wie wir gesehen haben, Wasserverlust durch Haut und Lunge einerseits und die Nieren andererseits umgekehrt proportional verlaufen.

Eine Verminderung des Nahrungsbedürfnisses für die heissen Sommertage gegenüber den Wintermonaten existirt also nicht.

Eine exacte Vorstellung von der Tragweite dieser Experimente erhalten wir aber nur, wenn wir uns über den klimatischen Unterschied zwischen den beiden Versuchen klar geworden sind. Beide Versuche sind zum grössten Theil bei Zimmeraufenthalt

angestellt worden. Die Aussentemperaturen kommen im Durchschnitt pro Tag nur für etwas weniger als zwei Stunden für den Wärmehaushalt in Betracht. Im Winter vermögen diese zwei Stunden Aufenthalt im Freien bei Temperaturen in der Umgebung des Nullpunkts die mittlere Temperatur des Versuchs etwas unter die mittlere Zimmertemperatur zu erniedrigen. Da ich mich aber vor den tiefen Temperaturen durch eine sehr ausgiebige Kleidung zu schützen pflegte, darf nicht der ganze Betrag der Erniedrigung in Rechnung gezogen werden. Die mittlere Zimmertemperatur betrug rund 17° C. und diese Zahl vermag der Aufenthalt im Freien, selbst wenn wir für ihn eine volle Einwirkung der Lufttemperatur von 5° in Rechnung setzen, nur auf 16° zu erniedrigen.

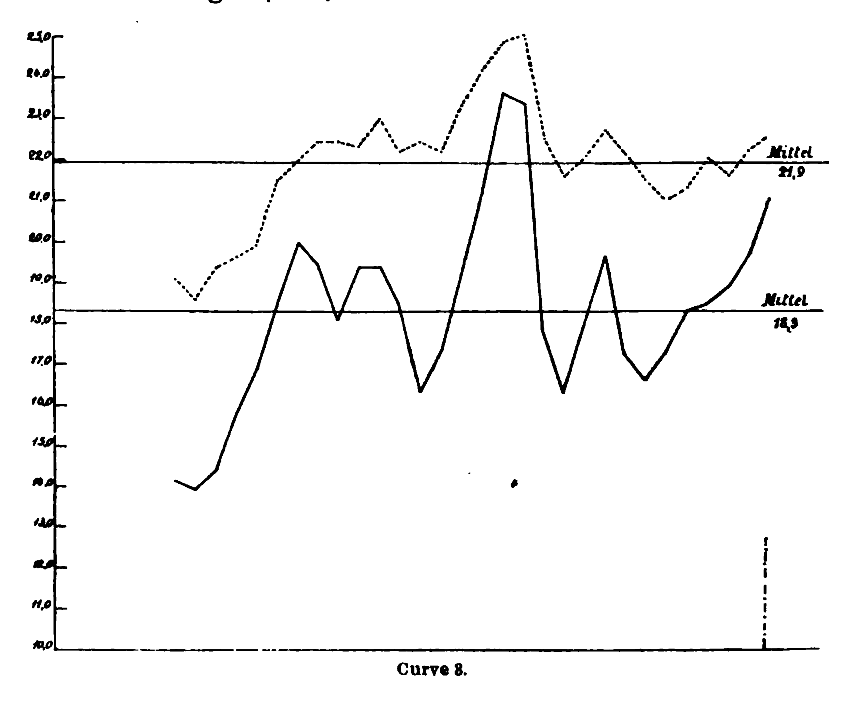
Da die übrigen klimatischen Faktoren theils wegen des Aufenthalts im Zimmer, theils wie z. B. die Feuchtigkeit, wegen der mittleren Temperatur nicht in Betracht kommen[1]), ist im Grossen und Ganzen für den Wärmehaushalt nichts Anderes in Rechnung zu bringen.

Der Sommerversuch ist bei gleicher Arbeitsleistung und soweit es sich auf den Aufenthalt im Zimmer bezieht, bei vollständig gleicher Bekleidung angestellt. Der Aufenthalt im Freien betrug wieder rund zwei Stunden. Die aus sehr zahlreichen, bei jedem Wechsel der Localität vorgenommenen Messungen sich ergebende mittlere Lufttemperatur dieses Versuchs beträgt 21,9°. Die Lufttemperatur war also nur um rund 6° höher als im Winter. Auch hier kommen aus den oben angegebenen Gründen die übrigen klimatischen Faktoren in Wegfall. Wir haben also in den Unterschieden, die sich zwischen den beiden Versuchen auffinden lassen, allein die Wirkung der Lufttemperatur vor uns. Es scheint mir einer besonderen Hervorhebung werth, dass der Unterschied im Klima des kältesten Wintermonats und des heissesten Sommermonats ein so kleiner wird, wenn man die Temperaturen in Betracht zieht, die auf den

1) M. Rubner, Thermische Wirkungen der Luftfeuchtigkeit. Archiv f. Hygiene Bd. 11 und M. Rubner u. Lewascheff, Ueber den Einfluss der Feuchtigkeitsschwankungen etc. Ebenda, Bd. 29.

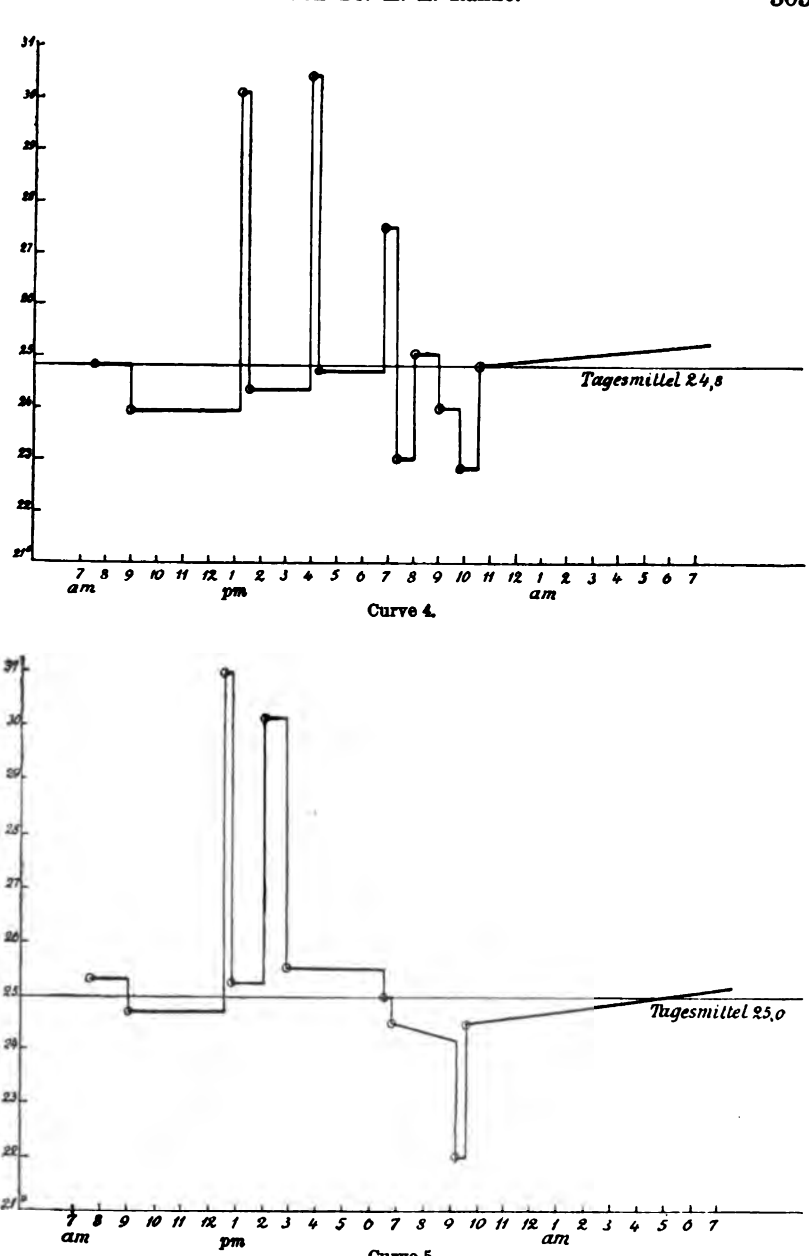
Menschen zur Einwirkung kommen; eine gute Illustration der grossen Wirksamkeit der künstlichen Hilfsmittel, die uns schon allein in Wohnung und Heizung zu Gebote stehen.

Die Aussentemperatur betrug für die meteorologische Station in München während der Winterversuchstage + 1,51 °, während der Sommertage + 18,3 °. In beiden Fällen ist also die



Curve 3.

auf den Körper zur Einwirkung gekommene Temperatur eine höhere als die auf der meteorologischen Station beobachtete, und zwar im Winter um 14 — 15 °, im Sommer um 3 — 4 °. Nur an den allerheissesten Tagen vermindert sich dieser Unterschied zwischen der physiologisch wirksamen Temperatur und der mittleren Aussentemperatur noch weiter, der geringste Unterschied betrug am 22. Juli 1,2 ° (Aussentemperatur 23,6 °, physiologisch wirksame Temperatur 24,8). Die beigegebene Curve 3 zeigt die Details dieser Verhältnisse; Curve 4 und 5 zwei Beispiele von der täglichen Schwankung der wirksamen Temperatur an zwei heissen Sommertagen.



Curve 4.

Curve 5.

Aus dem Gesagten ergiebt sich, dass wir zwar in unserer Wohnung über ein ausgiebiges Hilfsmittel gegen tiefe Temperaturen

verfügen, dass wir aber den heissen Sommertemperaturen, abgesehen von einer möglichst weitgehenden Reducirung der Kleidung, machtlos gegenüberstehen.

Die Wärmeproduction hat sich, wie wir gesehen haben, in den beiden Versuchen nicht verändert. Dagegen ergeben sich Unterschiede in der Wärmeabgabe, die sich in der Grösse der Wasserverdampfung bemerklich machen. Im Winter wurden im Mittel 3064,5 g Wasser als solches aufgenommen, wozu noch 427,7 g aus der Nahrung gebildeten Wassers zu rechnen sind. Dieser Gesammtwasseraufnahme von 3492,2 g steht eine Wasserausgabe in Harn und Koth von 1813,6 g gegenüber. 1678,6 g Wasser oder 48,1 % der Gesammtwasseraufnahme haben also durch Haut und Lungen den Körper wieder verlassen. Im Sommer dagegen betrug die Gesammtwassereinnahme 4027,6 g (3589,6 als solches und 438,0 aus Nahrung), denen nur 1515,1 g Wasser in Harn und Koth gegenüber stehen. Im Sommer sind also 2512,5 g Wasser oder 62,4 % der Gesammtwasseraufnahme durch Haut und Lungen zu Verlust gegangen.

Aus diesen Daten lässt sich nach dem Vorgang Rubner's ein Bild des Wärmehaushalts im Grossen und Ganzen zusammenstellen. Im Winter beträgt die Wärmeproduction 3230,6 Cal. pro Tag, die latente Wärme des durch Haut und Lungen verdampften Wassers dagegen 952,9 Cal., so dass für die übrigen Wärmeverluste, die zum weitaus überwiegenden Theile auf Rechnung der Leitung und Strahlung zu setzen sind, 2277,7 Cal. entfallen. Im Sommer dagegen stehen einer Wärmeproduction von 3301,0 Cal., 1457,3 durch Wasserverdampfung abgegebene Calorien gegenüber. Auf die übrigen Wege der Wärmeabgabe entfallen also nur mehr 1843,7 Cal.

Eine Erhöhung der Lufttemperatur um rund 6° von 16° aufwärts unter sonst vollständig gleichen Bedingungen, hat demnach einen deutlichen Einfluss auf den Wärmehaushalt besessen. Der Wärmeverlust durch Leitung und Strahlung ist um 434 Cal. oder um 19 % abgesunken, während die Wasserverdampfung durch Haut und Lunge um 834 g oder um 33,2 % anstieg. Die Harnmenge sank dabei von 1781,3 ccm auf 1457,2 ccm

ab, trotzdem die Gesammtwasseraufnahme, wie wir gesehen haben, von 3492,2 auf 4027,6 angestiegen war.

Damit scheinen mir die wesentlichsten physiologischen Resultate abgeleitet. Trotzdem wäre es falsch, wenn ich hier abbrechen wollte. Es ist mir im Verlauf der Versuche noch eine andere Seite des Problems von der Einwirkung der Lufttemperatur auf die Ernährung zum Bewusstsein gekommen.

Um während des Sommerversuchs mein Körpergewicht aufrecht zu erhalten, bedurfte ich, ganz im Gegensatz zum Winterversuch, einer im Laufe des Versuchs immer weiter wachsenden Anstrengung. Hätte ich mein Körpergewicht nicht aufrecht erhalten wollen, so hätte ich während der heissen Tage wesentlich weniger Nahrung aufgenommen. An den Tagen, an welchen ich nach freiem Belieben ass, habe ich auch stets weniger und zwar um etwa 400 Cal. weniger aufgenommen als meine Wintermittelzahl betragen hatte. Da aber bei dieser Nahrungsaufnahme mein Körpergewicht abnahm, sah ich mich gezwungen, mehr aufzunehmen, als meinem Appetit entsprach. Es ist mir dabei keine weitere Störung des Allgemeinbefindens aufgefallen. Erst gegen Ende des Versuchs machten sich weitere subjective Störungen geltend. Ich fing an, ganz gegen meine Gewohnheit, unter der Hitze zu leiden. Während ich sonst meiner Erinnerung nach in Europa niemals subjectiv unter der Hitze gelitten habe, stieg die Belästigung durch das Klima am Ende des Sommerversuchs in einer mir durchaus ungewohnten Weise an. Glücklicher Weise vermochte ich aber den Versuch noch in der Ausdehnung zu beendigen, wie ich ihn geplant hatte. Am 30. Tag fühlte ich mich unwohl und abgespannt und Abends bekam ich nach längerer Zeit zum ersten Mal wieder den mir schon lange ganz ungewohnt gewordenen Magenkatarrh, ganz ebenso wie ich ihn während meines früheren Aufenthaltes in den Tropen kennen gelernt hatte. Ich bemerke dabei, dass ich bis zu meinem 25. Lebensjahr, ehe ich eine $1^1/_2$ Jahre währende Reise ins tropische Südamerika unternahm, niemals auch nur den leichtesten Magenkatarrh gehabt habe.

Aber die Schädigung war damit noch nicht erledigt. Der Magenkatarrh ging unter Einhaltung von mässig strenger Diät und geringer Nahrungsaufnahme innerhalb drei Tagen vollständig zurück, aber die grosse Müdigkeit und Abgeschlagenheit verschwand nicht mit ihm. Fünf Tage nach Beendigung des Versuchs, bei immer noch hohen Lufttemperaturen, erkrankte ich ernstlicher und zwar an einer Rachendiphtherie. Gelegenheit zur Infection war im Kinderspital immer gegeben. Aber es ist mir doch auffallend, dass ich während meiner zweieinhalbjährigen Thätigkeit im Kinderspital, während der ich stets zum Mindesten in gleicher Weise der Infection ausgesetzt gewesen war, nur ein einziges Mal und das gerade im Anschluss an diesen Sommerversuch erkrankt bin. Ich glaube, dass dieses post hoc auch als propter hoc aufgefasst werden darf, denn der Zusammenhang der Schwächung des Allgemeinzustandes mit der Hitze ist mir zu deutlich zum Bewusstsein gekommen.

Wenn diese Beobachtung eine ganz einzeln stehende wäre, dürfte gewiss kein grösserer Werth auf sie gelegt werden. Wir wissen aber alle, dass uns Europäern germanischer Abkunft Temperaturen in der Nähe von 25 ° bei gleichzeitiger grosser Arbeitsleistung häufig gefährlich werden. In dem eben beschriebenen Fall kommen zu den gewöhnlichen Gefährdungen noch zwei weitere hinzu: die mit Absicht aufrecht erhaltene gewöhnliche Zimmerkleidung und die gegen die instinctive Abneigung erzwungene hohe Nahrungsaufnahme.

Die Erkältung, die lange Zeit als Krankheitsursache, wenn nicht überhaupt geleugnet, so doch mit sehr ungläubigen Augen betrachtet worden ist, hat heute ihr volles Recht in der Aetiologie zurück erobert. Wir wissen durch zahlreiche und unwidersprechliche Experimente, dass durch eine Erkältung die Widerstandskraft eines Organismus herabgesetzt wird. Es zeigt sich das sowohl bei Neuinfectionen, die durch die Erkältung des inficirten Organismus einen wesentlich schwereren Charakter annehmen als beim Gesunden, der sich im vollen Besitz seiner natürlichen Widerstandskraft befindet, wie im Verhalten latenter

Infectionen, wo in Folge von Erkältungen ein neues Aufflackern des Krankheitsprocesses eintreten kann.

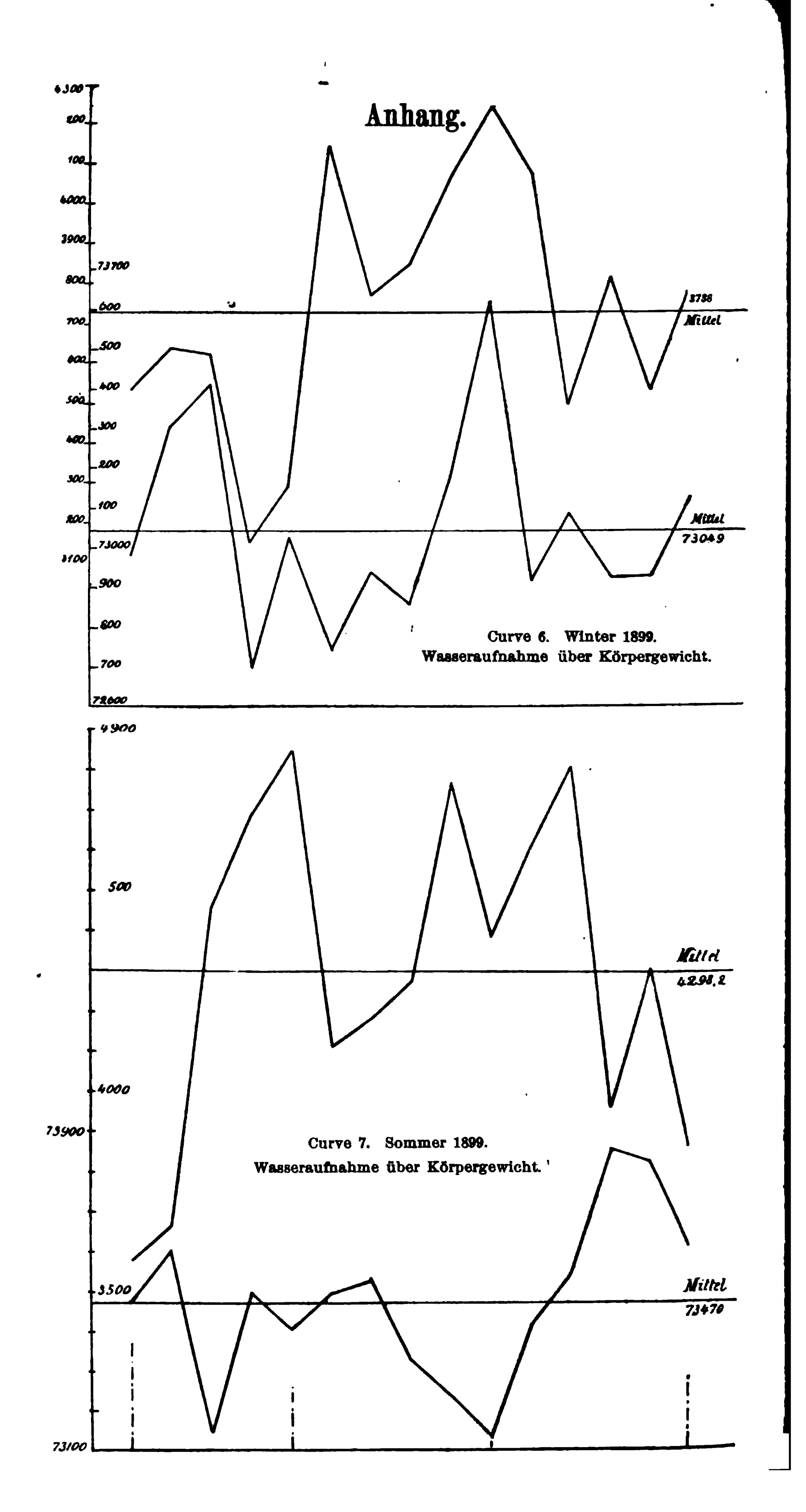
Dieser Schädigung der natürlichen Widerstandskraft durch zu grosse Wärmeverluste steht nach Jahrtausende alter Erfahrung des Menschengeschlechts eine andere Schädigung durch zu geringen Wärmeverlust gegenüber, von der jedoch nur die akutesten Formen, der Hitzschlag und der Sonnenstich, die dem Erfrierungstod entsprechen, einen eigenen Namen in unserer Sprache erhalten haben. Mit diesen beiden extremen Störungen ist aber die pathologische Wirksamkeit der Hitze noch nicht erschöpft. Grosse Hitze führt, wenn sie nicht hoch genug ist, um die eben genannten schweren Erscheinungen zu machen, zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen Störung des Allgemeinbefindens, die sich, wie wir gesehen haben, sogleich in einer Abnahme des Appetits ausspricht. Es ist seit langem bekannt, dass dabei sehr bald die Leistungsfähigkeit im Allgemeinen herabgesetzt wird, und ich möchte — mit allem wissenschaftlichen Vorbehalt — als nothwendige Folge und als wesentliches Glied in der Verkettung dieser Erscheinungen die Abnahme der natürlichen Widerstandskraft bezeichnen.

Die vorliegende Untersuchung hat also zwei von einander zu unterscheidende Resultate:

1. Eine Verminderung des Nahrungsbedürfnisses in Abhängigkeit von der Temperatur existirt auch für längere Zeiträume aufwärts von 16 ° C. nicht mehr.

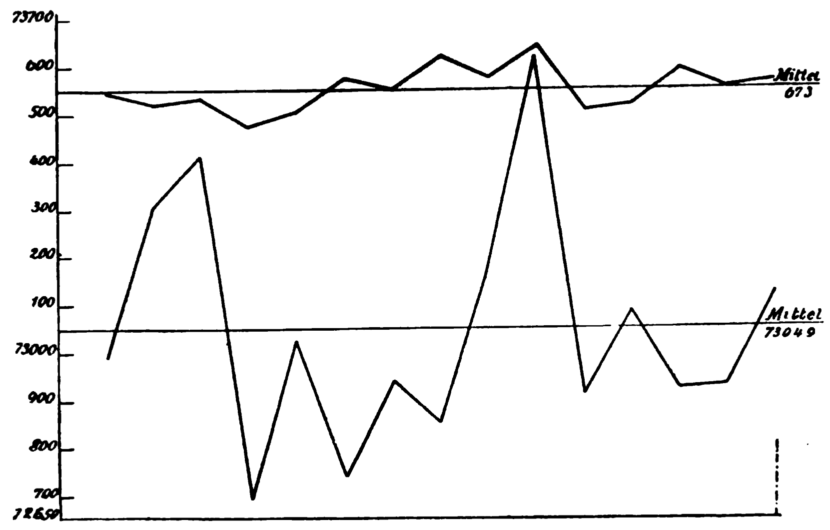
2. Physiologisch wirksame Temperaturen, die 20 ° wesentlich überschreiten, haben eine deutliche Verminderung des Appetits und damit der freigewählten Nahrungsaufnahme zur Folge, eine Erscheinung, die nicht mehr, wie die sub 1 besprochene, dem Gebiet der reinen Physiologie angehört, sondern die ohne Zweifel der Pathologie zugesprochen werden muss. Wird gegen diese instinctive Verminderung des Appetits die Nahrungsaufnahme hoch gehalten, so treten weitere pathologische Erscheinungen ein: mehr oder weniger schwere Störungen des Allgemeinbefindens und Herabsetzung der natürlichen Widerstandskraft ganz im Allgemeinen, wobei jedoch der Magen-Darmkanal als locus minimae resistentiae zu betrachten ist.

Anhang.

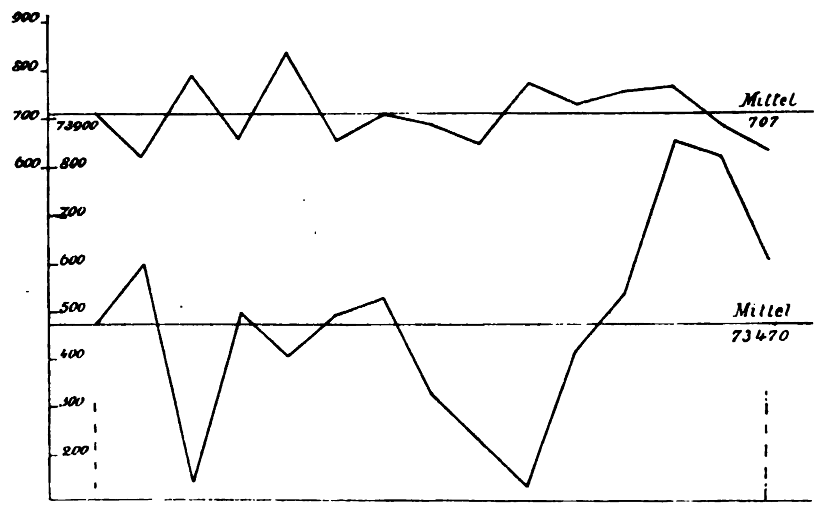


Curve 6. Winter 1899.
Wasseraufnahme über Körpergewicht.

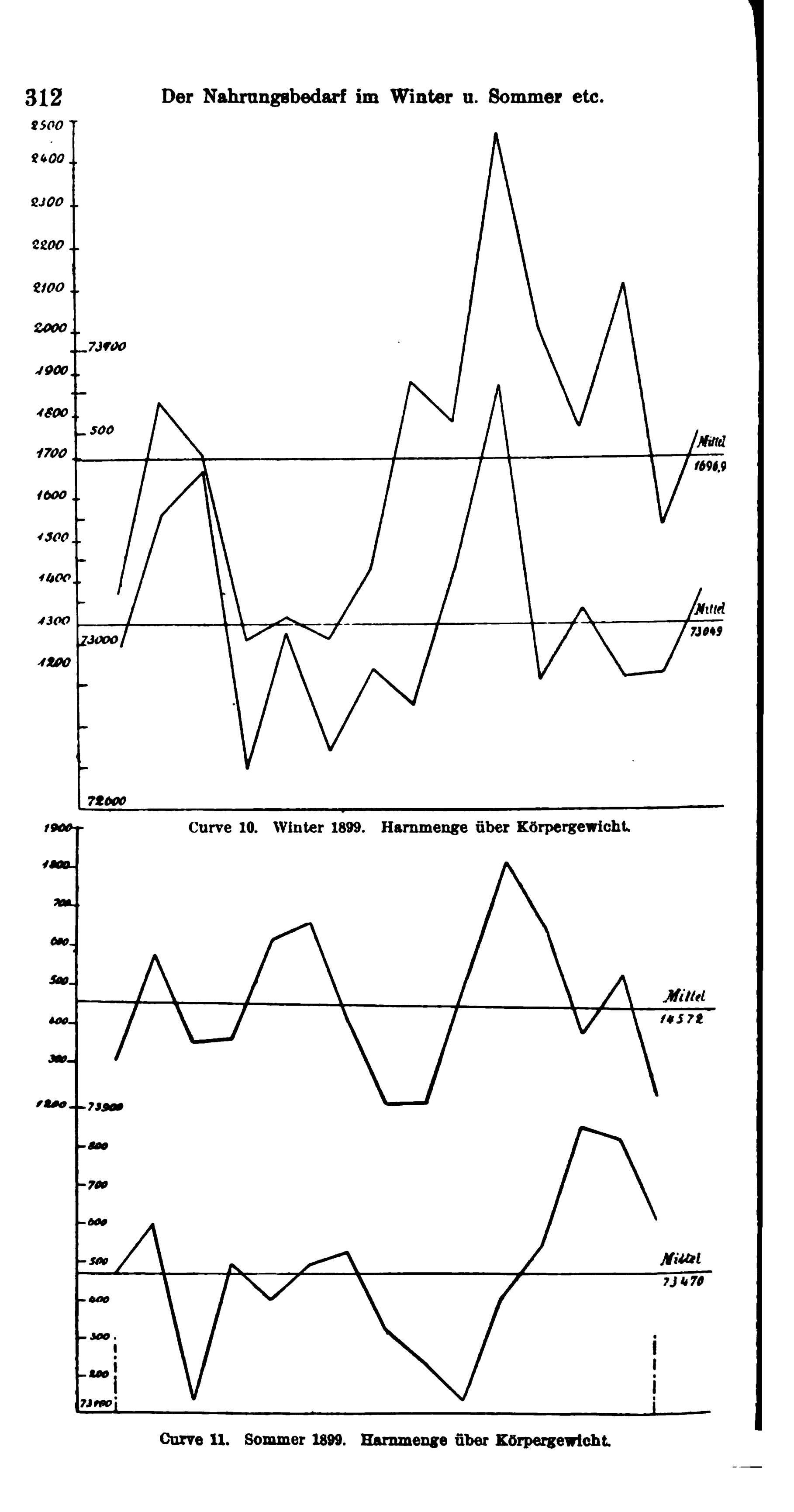
Curve 7. Sommer 1899.
Wasseraufnahme über Körpergewicht.



Curve 8. Winter 1899. Trockensubstanz über Körpergewicht.



Curve 9. Sommer 1899. Trockensubstanz über Körpergewicht.



Curve 10. Winter 1899. Harnmenge über Körpergewicht.

Curve 11. Sommer 1899. Harnmenge über Körpergewicht.

München, Winter 1899.

Tabelle VII.

Nahrungsaufnahme.

Datum	Gesammt-Auf-nahme	Trocken-substanz	Eiweiss	Fett	Kohle-hydrate	Calorien brutto
10. I. 1899	3146	591,9	129,0	140,8	292,5	3038
11. » »	3918	749,8	142,9	199,6	369,7	3958
12. » »	3674	690,8	158,8	181,7	408,8	4017
13. » »	3598	599,0	105,5	151,2	311,3	3115
14. » »	3787	713,3	147,2	157,9	366,5	3574
15. » »	3454	597,3	149,0	125,5	338,5	3145
16. » »	3256	609,9	129,5	118,9	328,3	2985
17. » »	3040	581,1	123,3	188,2	244,2	3266
18. » »	3476	671,7	160,8	152,9	320,9	3397
19. » »	3120	582,1	111,0	158,1	290,7	3117
20. » »	4609	691,9	125,6	180,4	364,2	3686
21. » »	3667	692,8	146,4	153,8	349,1	3462
22. » »	4056	688,4	156,1	138,5	352,5	3373
23. » »	3491	656,5	119,9	185,0	325,8	3548
24. » »	3902	715,4	121,9	171,9	384,9	3676
25. » »	3797	762,7	119,8	197,1	406,7	3992
26. » »	3969	646,0	144,1	198,1	394,0	4048
27. » »	4176	739,0	138,9	164,0	395,1	3715
28. » »	4241	747,2	153,6	159,9	396,5	3742
29. » »	4257	773,8	216,4	138,3	375,1	3712
30. » »	3820	647,3	142,9	171,0	307,3	3436
31. » »	4347	602,8	136,5	171,2	350,6	3589
1. II. »	3429	655,7	136,3	156,6	334,0	3385
2. » »	3575	626,3	143,2	118,5	339,5	3081
3. » »	3781	639,5	127,6	112,0	365,0	3061
4. » »	3865	787,7	146,9	201,7	404,9	4138
5. » »	3702	736,8	130,2	195,0	387,9	3939
6. » »	3381	612,2	105,3	165,5	302,4	3210
7. » »	3793	739,2	131,6	170,4	399,5	3768
8. » »	3808	635,6	125,1	140,8	330,4	3176
Summe	112 130	20177,7	4125,3	4864,5	10532,8	105 345
Mittel	3 738	672,6	137,5	162,2	351,1	3 511,5

Tabelle VIII.

Wasserausscheidung im Harn und Koth.

Datum	Harn	Spec. Gewicht	× 2,33	Harn-wasser	Koth	Koth-wasser	Wasser-ausgabe
10. I. 1899	1460	1019	44,3	1395,3	141	105,8	1501,1
11. » »	1430	1025	58,3	1346,6	106	79,5	1426,1
12. » »	1885	1019	44,3	1801,3	182	136,5	1937,8
13. » »	1850	1021	48,9	1759,5	226	169,5	1929,0
14. » »	1705	1020	42,4	1632,5	117	87,8	1720,3
15. » »	1862	1021	48,9	1771,0	142	106,5	1877,5
16. » »	1490	1022	51,3	1413,6	157	117,8	1531,4
17. » »	1175	1026	60,6	1103,5	126	94,5	1198,0
18. » »	1605	1023	53,6	1518,7	200	150,0	1668,7
19. » »	1162	1024	55,9	1097,2	135	101,3	1198,5
20. » »	1530	1023	53,6	1448,0	77	57,8	1505,8
21. » »	1145	1030	62,4	1073,2	209	156,8	1230,0
22. » »	1550	1023	53,6	1466,9	132	99,0	1565,9
23. » »	1465	1021	48,9	1393,1	148	111,0	1504,1
24. » »	1980	1017	39,6	1901,6	225	168,8	2070,4
25. » »	1955	1019	44,3	1868,2	170	127,5	1995,7
26. » »	2050	1015	35,0	1978,2	270	202,5	2180,7
27. » »	1655	1020	42,4	1584,6	146	109,5	1694,1
28. » »	2470	1015	35,0	2373,5	163	122,3	2495,8
29. » »	2645	1015	35,0	2552,2	180	135,0	2687,2
30. » »	2380	1018	41,9	2280,3	160	120,0	2400,3
31. » »	1800	1020	42,4	1723,7	206	145,5	1869,2
1. II. »	1900	1020	42,4	1819,4	172	129,0	1948,4
2. » »	1800	1019	44,3	1720,3	134	100,5	1820,8
3. » »	2640	1012	28,0	2566,1	132	99,0	2665,1
4. » »	1720	1020	42,4	1647,1	169	126,8	1773,9
5. » »	1770	1018	41,9	1695,8	189	141,8	1837,6
6. » »	1440	1023	53,6	1362,8	151	113,3	1476,1
7. » »	1735	1019	44,3	1657,9	121	90,8	1748,7
8. » »	1935	1018	41,9	1853,6	130	97,5	1951,1
Summe	53189	30605	1381,4	50805,7	4816	3603,6	54409,3
Mittel	1773	1020	46,0	1693,5	160,5	120,1	1813,6
M. Ausschluss vom 20. I.	1781,3	1020	45,8	1702,0	163,4	122,3	1824,3

Tabelle IX.

Wassereinnahmen und Bilanz.

Datum	Wasser als solches	Wasser aus Nahrung	Gesammt-wasser-einnahme	Wasser-ausgabe in Harn u. Koth	Differenz in	
					g	°/₀ d. Ges.-aufnahme
10. I. 1899	2554,1	367,6	2921,7	1501,1		
11. » »	3136,7	478,8	3615,5	1426,1		
12. » »	2983,2	490,7	3473,9	1937,8		
13. » »	2999,0	379,8	3378,8	1929,0		
14. » »	3073,7	436,3	3510,0	1720,3		
15. » »	2856,7	384,9	3241,6	1877,5		
16. » »	2646,1	367,3	3013,4	1531,4		
17. » »	2458,9	383,8	2842,7	1198,0		
18. » »	2804,3	409,9	3214,2	1668,7		
19. » »	2537,9	376,9	2914,8	1198,5		
20. » »	3917,1	449,2	4366,3	1505,8		
21. » »	2974,2	421,6	3395,8	1230,0		
22. » »	3372,6	412,7	3785,3	1565,9		
23. » »	2834,5	428,6	3263,1	1504,1		
24. » »	3186,6	451,7	3638,3	2070,4		
25. » »	3034,3	489,3	3523,6	1995,7		
26. » »	3323,0	492,1	3815,1	2180,7		
27. » »	3437,0	456,6	3893,6	1694,1		
28. » »	3493,8	459,1	3952,9	2495,8		
29. » »	3483,2	449,7	3932,9	2687,2		
30. » »	3172,7	412,4	3585,1	2400,3		
31. » »	3744,2	436,2	4180,4	1869,2		
1. II. »	2773,3	411,4	3184,7	1948,4		
2. » »	2948,7	379,1	3327,8	1820,8		
3. » »	3141,5	382,2	3523,7	2665,1		
4. » »	3077,3	503,5	3580,8	1773,9		
5. » »	2975,1	479,8	3454,9	1837,6		
6. » »	2768,8	388,7	3157,5	1476,1		
7. » »	3053,8	463,2	3517,0	1748,7		
8. » »	3172,4	388,8	3561,2	1951,1		
Summe	91934,7	12831,9	104766,6	54409,8	50356,8	
Mittel	3064,5	427,7	3492,2	1813,6	1678,6	48,1
Mit Ausschluss vom 20. I. . . .	3035,1	427,0	3462,1	1824,3	1637,8	47,0

Tabelle X.

Wärmehaushalt und Meteorologisches.

	Gesammtcalorien nach Abzug der Verbrennungswärme des Kothes	Wasserverdampfung	Latente Wärme des verdampften Wassers	Wärmeverlust durch Leitung und Strahlung	Mittlere Lufttemperatur	Mittlere Luftfeuchtigkeit
Mittel	3230,6	1637,8	952,9	2277,7	16°	79 %

Tabelle XI.

Körpergewicht.

Datum	Körpergewicht	Datum	Körpergewicht
10. I. 1899	73 146	26. I. 1899	73 209
11. » »	72 835	27. » »	73 139
12. » »	73 270	28. » »	73 720
13. » »	73 344	29. » »	73 523
14. » »	73 570	30. » »	72 966
15. » »	73 259	31. » »	72 856
16. » »	72 789	1. II. »	73 290
17. » »	72 599	2. » »	72 944
18. » »	73 100	3. » »	73 152
19. » »	72 946	4. » »	72 689
20. » »	72 959	5. » »	73 067
21. » »	72 515	6. » »	72 793
22. » »	72 900	7. » »	73 135
23. » »	72 980	8. » »	73 125
24. » »	72 744	9. » »	72 766
25. » »	72 957		

Mittel 73 042,3.

München, Sommer 1899.

Tabelle XII.

Nahrungsaufnahme.

Datum	Gesammt-Aufnahme	Trockensubstanz	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Calorien brutto
6. VII. 1899	3647	696,7	105,6	161,5	392,3	3543,4
7. › ›	3508	725,8	139,9	140,0	409,9	3556,2
8. › ›	3493	561,8	97,9	126,9	298,7	2806,3
9. › ›	3831	674,8	148,6	132,2	359,8	3314,0
10. › ›	4386	742,6	150,2	156,2	390,0	3667,5
11. › ›	4526	843,0	161,2	253,4	386,7	4603,0
12. › ›	4863	662,0	134,5	174,6	329,8	3527,5
13. › ›	4516	641,1	126,1	119,6	349,3	3061,4
14. › ›	4709	859,8	146,9	199,3	469,5	4380,8
15. › ›	4990	808,4	147,8	142,0	478,9	3890,1
16. › ›	4561	664,2	139,5	151,9	347,6	3409,9
17. › ›	3658	634,9	101,0	121,4	367,3	3049,0
18. › ›	4224	720,5	110,0	161,5	414,5	3652,5
19. › ›	4132	689,0	139,4	138,3	368,7	3369,4
20. › ›	4338	707,1	113,7	166,0	394,0	3625,4
21. › ›	4207	663,0	123,5	148,2	362,1	3369,3
22. › ›	4705	718,0	110,6	180,8	401,3	3780,2
23. › ›	4829	573,2	117,4	123,9	294,8	2842,2
24. › ›	4199	765,5	124,1	136,8	463,3	3680,5
25. › ›	4554	764,3	154,4	212,4	357,0	4072,0
26. › ›	4391	720,8	126,7	168,1	391,8	3689,2
27. › ›	4828	726,2	146,0	185,5	358,9	3795,3
28. › ›	5007	780,4	160,7	179,2	440,5	4131,6
29. › ›	4612	727,0	148,3	170,0	369,4	3703,5
30. › ›	3714	727,6	150,4	181,1	362,0	3785,0
31. › ›	4198	791,1	168,1	212,8	369,4	4182,7
1. VIII. ›	4184	720,9	153,7	159,2	358,2	3580,3
2. › ›	4421	640,8	116,3	175,4	318,2	3421,6
3. › ›	4250	607,6	138,3	126,6	303,1	2987,1
4. › ›	3470	652,6	145,1	165,2	252,0	3164,5
Summe	128946	21210,7	4045,9	4870,0	11159,0	107641,4
Mittel	4298,2	707,0	134,9	162,3	372,0	3588,0

Tabelle XIII.

Wasserausscheidung im Harn und Koth.

Datum	Harn	Spec. Gewicht	× 2,33	Harn-wasser	Koth	Koth-wasser	Wasser-ausgabe
6. VII. 1899	1230	1025	58,3	1158,3	175	131,3	1289,6
7. » »	1375	1023	53,6	1301,0	108	81,0	1382,0
8. » »	1455	1021	48,9	1383,6	132	99,0	1482,6
9. » »	1695	1018	41,9	1623,8	284	213,0	1836,8
10. » »	1365	1023	53,6	1291,6	143	107,3	1398,9
11. » »	1340	1024	55,9	1265,1	138	103,5	1368,6
12. » »	1240	1026	60,6	1164,9	164	123,0	1287,9
13. » »	1490	1021	48,9	1417,1	210	157,5	1574,6
14. » »	1545	1020	42,4	1479,3	123	92,3	1571,6
15. » »	1695	1018	41,9	1623,8	172	129,0	1752,8
16. » »	2225	1013	30,3	2157,4	85	63,8	2221,2
17. » »	1105	1024	55,9	1043,0	124	93,0	1136,0
18. » »	1230	1022	51,3	1166,9	162	121,5	1288,4
19. » »	1590	1019	44,3	1519,6	168	126,0	1645,6
20. » »	1180	1027	62,9	1105,8	202	151,5	1257,3
21. » »	1220	1024	55,9	1151,8	174	130,5	1282,3
22. » »	1130	1021	48,9	1074,7	90	67,5	1142,2
23. » »	1285	1024	55,9	1212,9	230	172,5	1385,4
24. » »	1300	1022	51,3	1233,3	162	121,5	1354,8
25. » »	1755	1022	51,3	1664,7	183	137,3	1802,0
26. » »	2140	1013	30,3	2075,2	147	110,3	2185,5
27. » »	1505	1017	39,6	1445,2	192	144,0	1589,2
28. » »	1370	1020	46,4	1306,4	205	153,8	1460,2
29. » »	1950	1017	39,6	1872,8	212	159,0	2031,8
30. » »	1365	1020	46,4	1301,4	112	84,0	1385,4
31. » »	1410	1019	44,3	1347,5	182	136,5	1484,0
1. VIII. »	1630	1021	48,9	1550,3	187	140,3	1690,6
2. » »	1455	1022	51,3	1380,1	342	256,5	1636,6
3. » »	1320	1020	46,4	1258,8	133	99,8	1358,6
4. » »	1120	1029	67,6	1044,3	170	127,5	1171,8
Summe	43715	30635	1474,8	41619,6	5111	3833,7	45453,3
Mittel	1457,2	1021,2	49,2	1387,3	170,4	127,8	1515,1

Tabelle XIV.

Wassereinnahmen und Bilanz.

Datum	Wasser als solches	Wasser aus Nahrung	Gesammt-wasser-einnahme	Wasser-ausgabe in Harn und Koth	Differenz in g	Differenz in % d. Gesammt-aufnahme
6. VII. 1899	2950,3	439,1	3389,4	1289,6		
7. » »	2782,2	442,0	3224,2	1382,0		
8. » »	2931,2	345,5	3276,7	1482,6		
9. » »	3156,2	407,8	3564,0	1836,8		
10. » »	3643,4	450,2	4093,6	1398,9		
11. » »	3683,0	549,9	4232,9	1368,6		
12. » »	4201,0	426,3	4627,3	1287,9		
13. » »	3874,9	379,4	4254,3	1574,6		
14. » »	3849,2	540,1	4389,3	1571,6		
15. » »	4181,6	488,6	4670,2	1752,8		
16. » »	3896,8	416,7	4313,5	2221,2		
17. » »	3018,1	382,0	3400,1	1136,0		
18. » »	3503,5	454,2	3957,7	1288,4		
19. » »	3443,0	415,3	3858,3	1645,6		
20. » »	3630,9	448,0	4078,9	1257,3		
21. » »	3544,0	415,0	3959,0	1282,3		
22. » »	3987,0	465,8	4452,8	1142,2		
23. » »	4255,8	347,7	4603,5	1385,4		
24. » »	3433,5	464,2	3897,7	1354,8		
25. » »	3789,7	444,7	4234,4	1802,0		
26. » »	3670,2	454,1	4124,3	2185,5		
27. » »	4101,8	459,2	4561,0	1589,2		
28. » »	4181,7	507,8	4689,5	1460,2		
29. » »	3885,0	450,6	4335,6	2031,8		
30. » »	2986,4	458,5	3444,9	1385,4		
31. » »	3406,9	501,6	3908,5	1484,0		
1. VIII. »	3463,1	435,6	3898,7	1690,6		
2. » »	3780,2	412,6	4192,8	1636,6		
3. » »	3642,4	363,6	4006,0	1358,6		
4. » »	2817,4	374,4	3191,8	1171,8		
Summe	107687,9	13140,5	120830,9	45453,3	75377,6	62,4 %
Mittel	3589,6	438,0	4027,6	1515,1	2512,5	

Tabelle XV.

Wärmehaushalt.

	Gesammtcalorien nach Abzug d. Verbrennungswärme d. Kothes	Wasserverdampfung	Latente Wärme d. verdampften Wassers	Wärmeverlust durch Leitung und Strahlung
Mittel	3301,0	2512,5	1457,3	1843,7

Tabelle XVI.

Körpergewicht und Meteorologisches.

Datum	Körpergewicht g	Temperatur Tagesmittel 1)	Temperatur Tagesmittel 2)
6. VII. 1899	73 553	14,15	19,1
7. » »	73 383	13,93	18,6
8. » »	73 640	14,40	19,4
9. » »	73 556	15,85	19,6
10. » »	72 964	16,98	19,9
11. » »	73 305	18,50	21,5
12. » »	73 340	19,98	21,9
13. » »	73 654	19,45	22,4
14. » »	73 418	18,10	22,4
15. » »	73 385	19,38	22,3
16. » »	73 706	19,40	23,0
17. » »	73 273	18,50	22,2
18. » »	73 224	16,36	22,4
19. » »	73 826	17,40	22,2
20. » »	73 450	19,25	23,3
21. » »	73 196	21,18	24,2
22. » »	73 284	23,63	24,8
23. » »	73 188	23,35	25,0
24. » »	72 968	17,85	22,5
25. » »	73 309	16,35	21,6
26. » »	73 488	17,93	22,1
27. » »	73 324	19,68	22,7
28. » »	73 099	17,25	22,1
29. » »	73 986	16,58	21,5
30. » »	74 019	17,30	21,0
31. » »	73 689	18,35	21,3
1. VIII. »	73 879	18,50	22,0
2. » »	73 764	18,93	21,6
3. » »	73 729	19,65	22,2
4. » »	73 488	21,03	22,6
Summe	2 204 087	549,1	657,4
Mittel	73 469,6	18,3°	21,9°

1) Aussentemperatur. 2) Physiologisch wirksame Temperatur.

Temperatur				Relative Feuchtigkeit der Luft
höchstes Tagesmittel	niederstes Tagesmittel	tiefstes Minimum	höchstes Maximum	
25,0	18,6	12,3	31,0	Versuchsmittel 65 % im Freien

Tabelle XVII.

Verhältniss des animalischen Eiweisses der Nahrung zum vegetabilischen.

Sechs Wintertage.

Datum	Vegetabil. Eiweiss in g	In % des Gesammt-Eiweisses	Animalisch. Eiweiss in g	In % des Gesammt-Eiweisses
11. I. 1899	40,76	28,5	102,11	71,5
15. » »	37,79	25,4	111,18	74,6
19. » »	27,59	24,8	83,44	75,2
22. » »	29,92	19,2	126,20	80,8
25. » »	48,95	40,9	70,83	59,1
28. » »	42,59	27,7	110,98	72,3
Mittel	37,93	27,7	100,79	72,3

Sechs Sommertage.

Datum	Vegetabil. Eiweiss in g	In % des Gesammt-Eiweisses	Animalisch. Eiweiss in g	In % des Gesammt-Eiweisses
6. VII. 1899	39,5	37,4	66,1	62,6
7. » »	42,9	30,7	97,0	69,3
8. » »	32,4	33,1	65,5	66,9
9. » »	37,8	25,4	110,8	74,6
10. » »	46,5	31,0	103,7	69,0
11. » »	61,0	37,8	100,2	62,2
Mittel	43,4	32,6	90,6	67,4

Tabelle XVIII.

Procentische Zusammensetzung gekochter Speisen, die Mittelwerthe aus mehreren Beobachtungen sind durch * bezeichnet, bei den übrigen liegt nur eine Beobachtung vor.

Name der Speisen	Wasser	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Calorien in 100 g
Apfelcompot	75,9	0,3	—	23,2	96,3
Apfelkuchen	54,6	5,1	4,6	33,0	199,5
Auflauf, leicht*	38,4	9,5	22,9	27,0	362,7
Beefsteak*	53,3	30,8	12,3	—	244,7
Bohnen, gekocht*	70,0	8,1	10,4	7,9	161,2
Bohnengemüse, grün	86,6	1,8	3,6	6,0	65,2
Bratkartoffeln*	59,4	2,4	8,2	28,2	201,4
Bratwurst*	45,8	18,4	33,7	—	391,2
Toasted Bred*	34,8	10,1	—	62,2	295,0
Brodsuppe*	92,8	1,4	0,3	5,4	30,5
Erbsen, grün, gekocht	80,0	6,1	0,4	12,4	79,6
Erbsensuppe	85,1	3,1	2,0	8,5	65,7
Gerstensuppe*	91,6	1,1	0,4	5,4	29,8
Gries, kalter*	68,6	5,9	5,3	17,9	146,9
Griessuppe*	93,5	1,1	0,3	4,4	24,8
Haché	83,2	9,6	3,6	1,6	80,7
Hammelscotelett	60,0	15,5	18,7	1,6	246,1
Huhn, gebraten	49,2	44,1	3,5	—	219,1
Huhn, gekocht*	60,4	37,7	3,0	—	187,4
Kalbsschnitzel, naturell*	61,0	20,0	6,0	3,2	153,5
Kartoffel, geröstet*	58,1	2,7	9,9	28,8	220,9
Kartoffelnudeln*	45,3	3,3	11,0	36,3	264,2
Kartoffelschmarren*	59,4	5,1	12,8	20,5	223,3
Käskuchen	41,0	12,4	14,2	30,2	308,0
Maccaroninudeln*	73,2	2,3	3,5	20,9	127,4
Meerrettiggemüse	83,5	1,4	5,3	7,5	85,6
Mehlsuppe*	91,9	0,8	4,3	2,5	53,4
Gestutzte Nudeln	50,6	8,5	14,0	25,9	271,3
Nudelsuppe*	92,3	1,3	0,5	4,9	29,0
Omelette	41,2	10,8	31,9	15,2	404,4
Pfannkuchen*	45,3	9,0	20,1	23,3	319,3
Rehfleisch, gebraten, ohne Zusatz	62,2	31,0	3,0	—	155,0
Rehschlegel, gespickt	55,4	29,7	9,4	—	213,0
Reis, gekocht*	62,9	2,2	4,4	29,2	169,3
Reissuppe*	91,6	0,7	0,2	6,6	31,7
Rüben, rothe, eingemacht	86,0	1,5	0,03	10,4	48,8
Rindfleisch, gebraten*	56,0	27,8	10,7	—	217,1

Name der Speisen	Wasser	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Calorien in 100 g
Rindfleisch, gekocht*	60,5	31,0	4,0	—	168,3
Schellfisch, gekocht*	80,8	17,2	0,4	—	76,5
» gebraten*	71,0	23,1	0,5	—	102,4
Schusterbeefsteak	63,8	23,5	7,5	1,0	178,3
Schweinefleisch, gebraten*	56,2	22,1	19,4	—	273,9
» gekocht*	34,3	23,1	40,1	—	470,6
Schweinscotelett*	49,5	17,8	27,3	4,1	343,9
Semmel, gebäht*	3,4	13,0	1,4	81,3	397,8
Semmelknödel	38,7	13,8	6,4	40,5	282,2
Semmelnudeln	38,6	10,9	14,9	34,4	324,3
Spargel, gekocht	93,1	1,9	0,3	2,9	22,2
Speck, gebraten (Rückstand)	3,7	11,0	83,0	—	818,4
Spiegeleier*	67,5	13,8	16,8	—	214,6
Wassernudeln	75,1	4,8	1,7	18,0	108,6
Wildschwein, gebraten	59,0	26,0	10,1	—	203,9
Wirsinggemüse	75,5	2,9	10,6	6,4	136,3
Zunge (Ochsen-), geräuch., gekocht*	30,5	26,3	34,2	—	429,3
Zwetschgen, getrocknet, gekocht*	54,4	1,3	0,3	38,4	165,3
Zwetschgencompot (aus frischen Zwetschgen)	75,4	0,8	—	23,0	97,5
Zwetschgenkuchen	51,6	4,7	3,9	37,3	208,9

Die Wirkung des Phlorizins auf die Nieren.

Von

Professor **Julius v. Kóssa.**

(Aus dem pharmakologischen Institut der k. ungarischen thierärztlichen Hochschule.)

Obwohl das Phlorizin[1]) zu denjenigen Verbindungen gehört, welche häufig die Hände des Experimentalphysiologen und Pathologen passiren, ist dessen allgemeine Wirkung auf den thierischen Organismus auch heute noch nicht in allen Details genügend geklärt.

Die meisten Untersuchungen, welche in der umfangreichen Literatur des Phlorizin niedergelegt sind, beziehen sich auf einzelne Details der Wirkung dieses Körpers und vernachlässigen die histologischen Veränderungen vollkommen. Auffallen muss es beispielsweise, dass sich mit den pathologisch-histologischen Veränderungen der Nieren nach Einwirkung des Mittels so wenige Autoren befasst haben, und dass wir in dieser Richtung im Ganzen über ein bis zwei einander widersprechende Angaben verfügen, obwohl bereits die ersten Untersuchungen v. Mering's

---

1) Die Schreibweise Phlorizin (Phloridzin) ist unrichtig, da das Wort aus *φλούς* (Rinde) und *ῥίζα* (Wurzel) stammt und man daher richtig Phloeorrhizin oder im besten Falle Phlorrhizin schreiben sollte. Da jedoch heutzutage die meisten Autoren die falsche Schreibweise gebrauchen, wäre es schwer, der richtigen Orthographie zum Sieg zu verhelfen.

und die späteren Untersuchungen Zuntz's[1]) beweisen, dass die Glykosurie und Polyurie erregende Wirkung dieses Mittels auf einer unmittelbaren Reizung der secernirenden Elemente des Nierenparenchyms beruhen und daher der Gedanke nahe liegt, vorauszusetzen, dass nach wiederholter Darreichung des Phlorizins in den Nieren histologisch nachweisbare Veränderungen eintreten werden; thatsächlich geht aus der gleich zu erwähnenden Publication Trambusti's und Nesti's hervor, dass die in Folge Einwirkung des Phlorizins zu Stande kommenden pathologisch histologischen Veränderungen in erster Reihe, ja fast ausschliesslich in den Nieren zu finden sind.

Mit Bezug auf die histologische Wirkung des Phlorizins habe ich nur eine erschöpfende Arbeit in der Literatur auffinden können, es ist dies die der eben erwähnten italienischen Autoren.[2])

Sie fanden in den Organen von Kaninchen nach chronischer Phlorizinvergiftung niemals »nennenswerthe« histologische Veränderungen, hingegen constatirten sie in den Organen von Hunden wichtige Veränderungen. Im Harn der durch 3—15 Tage mit Phlorizin per os tractirten Hunde war in jedem Falle Eiweiss nachweisbar, die Thiere magerten sehr rasch ab, in den Nieren trat Coagulationsnecrose ein, an einzelnen Stellen sogar glykogene und hyaline Degeneration, ähnlich derjenigen Veränderungen, welche Ebstein in diabetischen Nieren fand und welche er als diabetische Nierenepithelschwellung beschrieb (welche jedoch nach späteren Untersuchungen nicht als typische Veränderung angesehen werden können). Der Eiweissgehalt des Harnes nach Darreichung von Phlorizin wäre nach Trambusti und Nesti wahrscheinlich darauf zu beziehen, dass in den Glomeruli irgend welche »functionelle« Veränderung eintritt, ferner darauf, dass in denselben Circulationsstörungen sich geltend machen, endlich darauf, dass das während des Phlorizindiabetes auftretende Aceton das Epithel der Nierenkanälchen angreift.

1) Zuntz, Zur Kenntniss des Phlorizindiabetes. du Bois' Archiv 1895, S. 570.

2) Trambusti u. Nesti, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Phlorizindiabetes. Ziegler's Beiträge 1893, Bd. 14 S. 341.

Demgegenüber leugnet F. Coolen[1]) in seiner mit grossem Fleiss und vieler Mühe hergestellten Arbeit auf Grund zahlreicher, an Hunden vorgenommener Experimente, dass die chronische Phlorizinvergiftung mit Albuminurie einhergehe; er konnte eine solche in keinem einzigen Falle wahrnehmen und daher erachtet er es als zweifelhaft, ob die von Trambusti und Nesti beschriebenen Gewebsveränderungen dem Phlorizin zuzuschreiben wären. Es ist jedoch zu bemerken, dass die Resultate der Coolen'schen Arbeit nicht in jeder Beziehung mit den Erfahrungen Trambustis und Nesti's zu vergleichen sind. Coolen hat nämlich einerseits keine histologischen Untersuchungen vorgenommen, andererseits hat er das Phlorizin unter die Haut gespritzt, während die italienischen Autoren dasselbe stets per os darreichten. (Ich hatte übrigens bei einem Versuche selbst Gelegenheit, mich zu überzeugen, dass das subcutan gereichte Phlorizin in kleineren Dosen bei Hunden keine Albuminurie erzeugt. Einem 7200 g schweren Hunde gab ich durch acht Tage je 1 g Phlorizin (Schuchardt) subcutan, mit einem halben Gramm Natriumcarbonat in 10 ccm Wasser gelöst. Bei dem Thiere war während der ganzen Versuchsdauer keine Albuminurie wahrzunehmen. Wie meine weiter unten mitzutheilenden Versuche beweisen, erzeugt das Phlorizin bei Kaninchen stets Albuminurie, demnach ist der Hund dem Phlorizin gegenüber viel resistenter als das Kaninchen, dessen Nieren, wie ich dies auch an anderer Stelle[2]) hervorgehoben habe, sehr empfindlich und als Organe anzusehen sind, welche bereits durch schwache chemische Reize irritirt werden.)

Gegenüber den negativen Erfahrungen der italienischen Forscher bei Kaninchen bemerkt Coolen, dass: »*l'absence d'altérations chez le lapin . . . . est déjà au moins partiellement réfutée par les recherches de* Rosenfeld.« Dies ist jedoch eine falsche Behauptung, denn Rosenfeld hat an Kaninchen gar nicht experimentirt, sondern bloss an Hunden, in deren Leber

1) F. Coolen, Étude de l'action physiol. de la phlorizine. Arch. internat. de pharmacodyn. Vol. I p. 277.

2) Beitrag zur Wirkung der Zuckerarten. Pflüger's Archiv Bd. 75 S. 310.

und Muskeln er nach Darreichung von Phlorizin eine hochgradige fettige Infiltration fand.

Ich habe meine Versuche grösstentheils an Kaninchen angestellt, weil ich einerseits im Gegensatz zu Trambusti und Nesti bereits früher Gelegenheit hatte, zu beobachten, dass das Phlorizin Albuminurie erzeugt und es daher wahrscheinlich schien, dass die chronische Phlorizinvergiftung mit einer organischen Veränderung der Nieren einhergeht; andererseits weil Kaninchen oft auch zu den Phlorizindiabetes-Versuchen verwendet werden; nun können sich aber, wenn das Phlorizin Albuminurie verursacht und dies vom Experimentator vernachlässigt wird oder dessen Aufmerksamkeit entgeht, in die quantitativen Zucker- und Stickstoffbestimmungen des diabetischen Harnes grosse Fehler einschleichen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass thatsächlich solche Fehler begangen worden sind; hierfür spricht zum Mindestens der Umstand, dass, abgesehen von der Arbeit Trambusti's und Nesti's in keiner der zahlreichen Publicationen, welche sich mit der Wirkung des Phlorizins befassen, der Albuminurie Erwähnung geschieht; es geschieht dies auch in den Fällen nicht, wo wegen der Grösse der angewandten Dosis schon am 2.—3. Versuchstage eine intensive Albuminurie eintreten musste. Als Beispiel führe ich die Versuche von Cremer und Ritter an, die einem Kaninchen täglich 3 g Phlorizin und 0,75 g Natriumcarbonat subcutan verabreichten.[1])

Das Phlorizin gab ich theils per os, theils spritzte ich es unter die Haut entweder rein, oder, wie dies behufs sicherer Erzeugung des Diabetes in neuerer Zeit nach der Empfehlung von Cremer und Ritter gebräuchlich ist, mit kohlensaurem Natron gemischt.[2]) Bei diesem Verfahren trat bei jedem Versuchsthier alsbald (in der Regel schon am zweiten Tage) Albuminurie auf, sehr ausgesprochen namentlich in denjenigen Fällen, wo ich das Mittel unter die Haut spritzte. Ich muss jedoch bemerken, dass das kohlensaure Natrium bei Kaninchen auch an und für

1) Cremer u. Ritter, Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 11 S. 259.

2) Cremer u. Ritter, Daselbst Bd. 10 S. 459.

sich Albuminurie erzeugt. Wenn wir einem 1500 g schweren Kaninchen eine aus 0,5 g Soda bereitete wässerige Lösung in entsprechender Verdünnung unter die Haut spritzen, so erscheint schon am nächsten Tage Eiweiss im Harn. Das Natriumcarbonat erzeugt demnach bei Kaninchen schon in denjenigen Dosen (0,50—0,75), welche wir nach der Empfehlung von Cremer und Ritter anwenden, Albuminurie und vermehrt derart seinerseits die Irritation der Nieren, resp. die Nephritis, welche das Phlorizin schon an und für sich erzeugt. Hat das Thier bereits mehrmals Phlorizin bekommen, so wird die Albuminurie constant; sie bleibt auch nach Aussetzung des Mittels Wochen, selbst Monate lang bestehen (s. die weiter unten anzuführenden Versuche); im Harn treten Cylinder, Nieren und Blasenepithelien, Eiterzellen manchmal in sehr beträchtlicher Anzahl auf: es entwickelt sich mit anderen Worten das Bild der chronischen Nierenentzündung, welche die beträchtliche Abmagerung und schliesslich den Untergang des Thieres zur Folge hat. Diese schweren Erscheinungen treten nicht bloss nach Darreichung grosser Dosen, sondern auch schon nach verhältnissmässig geringen Dosen auf. So trat in einem Falle nach einmaliger Darreichung einer Dosis von 0,3 g per os am nächsten Tage Eiweiss im Harn auf und am fünften Tage waren in demselben granulirte Cylinder, Plattenepithelien u. s. w. nachweisbar.

Zur Illustration lassen wir das Resultat einiger Versuche folgen.[1])

7. Versuch vom 15. II. Ein 1415 g schweres Kaninchen, dessen Harn kein Eiweiss enthält, bekommt 2 g Phlorizin per os in einer Emulsion von Gummi arabicum. 16. II. Im ausgepressten Harn Eiweiss. 17. II. Im Harn wenig Eiweiss. 1 g Phlorizin per os. 18. II. Im Harn Eiweiss, kein Zucker. 19. II. Im Harn sehr viel Eiweiss, kein Zucker. 1 g Phlorizin. 20. II. Im Harn viel Eiweiss, kein Zucker. 21. II. Im Harn viel Eiweiss, kein Zucker. 1 g Phlorizin. 22. II. Eiweiss vorhanden, kein Zucker. 23. II. Ebenso, 1 g Phlorizin. 25. II. Eiweiss vorhanden, kein Zucker. 7. III. Sehr viel Eiweiss. 12. III. Im Harn Eiweiss und granulirte Cylinder. 16. III. Eiweiss und sehr viele Cylinder. 29. III. Sehr viel Eiweiss und viele Cylinder; Körperdewicht 1037 g. Kein Zucker. 6. IV. Eiweiss in grossen Mengen. 18. IV. Das Thier ging ein; Körpergewicht 716 g.

---

1) Ich bemerke, dass ich bei den Versuchen vorsichtshalber abwechselnd das Merck'sche und Schuchardt'sche Phlorizin benützte.

Mikroskopischer Befund in den Nieren: In den meisten gewundenen Harnkanälchen sind die Zellgrenzen nicht sichtbar, gleichzeitig sind die Epithelzellen geschwellt und reichlich gekörnt, trübe, auch die Kerne geschwellt, doch gut genug tingirbar. In einzelnen Kanälen das Epithel in Ablösung begriffen mit wenigen Kernen. Das Lumen einiger Kanälchen ist ganz erfüllt mit Zelltrümmern oder mit feinkörnigen, fast hyalinen Cylindern. Die geraden Kanälchen grösstentheils ebenfalls im Zustande trüber Schwellung, einzelne haben jedoch ein ganz normales Epithel. An den Knäueln ist keine pathologische Veränderung vorhanden; das Bindegewebe ist nicht vermehrt. Glykogene und hyaline Degeneration, wie sie Trambusti und Nesti in Nieren von Hunden nach Darreichung von Phlorizin fanden, nicht nachweisbar.

9. Versuch. 1102 g schweres Kaninchen; im Harn kein Eiweiss. 23. III. 1 g Phlorizin (Schuchardt) per os in Emulsion. 24. III. Kein Eiweiss im Harn. 25. III. 1 g Phlorizin. 26. III. Im Harn Eiweiss. 27. III. 1 g Phlorizin. 28. III. Im Harn Eiweiss und Cylinder. 29. III. 1 g Phlorizin. 3. IV. Im Harn Eiweiss. 12. IV. Im Harn viel Eiweiss, Cylinder und Plattenepithelien, überaus zahlreiche granulirte Cylinder und Leukocyten. 16. IV. Im Harn viele Cylinder und Phosphate. 2. V. Im Harn kein Eiweiss. 1 g Phlorizin. 4. V. Im Harn Eiweiss. 15. V. Im Harn Eiweiss. 22. V. Das Thier wird mittels Piqûre getödtet.

Mikroskopischer Befund in den Nieren: Die gewundenen Harnkanälchen im Zustande intensiver trüber Schwellung. An einzelnen Stellen zellige Infiltration, in einzelnen Glomeruli ein Exsudat; keine Verfettung. In der Leber gleichfalls parenchymatöse Degeneration. Im Übrigen der gleiche Befund wie im vorausgehend beschriebenen Falle.

1. Versuch. Ein 1638 g schweres Kaninchen bekommt am 1. I. 2 g Merck'sches Phlorizin subcutan (in 20 ccm. Wasser, mit 0,5 g Soda gelöst). 2. I. Im Harn sehr viel Eiweiss und Zucker. 3. I. Im Harn wenig Eiweiss und Zucker. 4. I. Eiweiss in Spuren. Kein Zucker. 5. I. Desgl. 6. I. Ditto u. s. w.

2. Versuch. Ein 1217 g schweres Kaninchen bekommt am 5. I. 1,80 g Phlorizin in warmem Wasser gelöst, subcutan. 6. I. Im Harn sehr viel Eiweiss und Zucker. 7. I. Desgl. 8. I. Im Harn Eiweiss und minimale Mengen von Zucker. 9. I. Im Harn Eiweiss, kein Zucker. 10. I. Desgl. Neuerdings 1 g Phlorizin subcutan. 12. I. Im Harn Eiweiss. 14. I. Desgl. 16. I. Das Thier wird getödtet.

An Nierenschnitten sind ähnliche nephritische Veränderungen zu sehen wie in den vorher beschriebenen Fällen, jedoch in viel schwererer Form, was zweifellos darauf zu beziehen ist, dass dieses Thier das Mittel subcutan bekommen hat. Einzelne Gefässschlingen der Glomeruli sind des Epithels beraubt und stark geschwellt, andere Veränderungen sind in denselben jedoch nicht zu finden, um so intensivere pathologische Erscheinungen zeigen die gewundenen Harnkanälchen, in deren jedem eine intensive parenchymatöse Degeneration und in deren Epithelzellen jene auffallende radiäre Streifung zu sehen ist, welche Albertoni in den Nieren mit Aceton be-

handelter Kaninchen fand.[1]) Diese Streifung bezieht sich nicht bloss auf den basalen Theil der Epithelzellen, sondern erstreckt sich auf den ganzen Zellleib, wodurch sie sich von den Heidenhain'schen Streifen unterscheidet. In einzelnen Kanälen ist das Epithel vollständig zu Grunde gegangen, Zellgrenzen sind überhaupt nicht mehr sichtbar, und es sind bloss 1—2 schlecht sich färbende Kerne constatirbar. Das Epithel der unmittelbar unter der Nierenkapsel gelegenen gewundenen Harnkanälchen befindet sich im Zustande hydropischer Entartung mit Vacuolenbildung. Derartige, mit Vacuolenbildung einhergehende Epitheldegenerationen hat A. Mürset bei Vergiftung mit Aloin und Oxalsäure beschrieben.[2])

Noch in zwei anderen, auch histologisch untersuchten Fällen fand ich die gleichen Erscheinungen in den Nieren der Kaninchen wie bei den vorausgegangenen Versuchen, so dass ich von der detaillirten Mittheilung derselben absehen kann. Bemerken möchte ich bloss, dass wir bei Inangriffnahme derartiger Versuche mit einer gewissen Vorsicht zu Werke gehen müssen, namentlich ist es geboten, vor Darreichung des Mittels den Harn des Kaninchens durch mehrere Tage auf Eiweiss zu prüfen, denn ich hatte in letzterer Zeit oft Gelegenheit zu erfahren, dass bei Kaninchen oft genug eine idiopathische Albuminurie vorkommt; so oft, dass unter den im letzten halben Jahr aus dem hiesigen physiologischen Institute gekauften zahlreichen Kaninchen kaum ein bis zwei zu finden sind, in deren Harn kein Eiweiss vorhanden wäre. Schliesslich war ich gezwungen, mir die Thiere aus anderer Quelle zu besorgen; auch diese bekamen jedoch, nachdem sie einige Wochen im Käfig eingesperrt gewesen waren, ohne jede fassbare Ursache Albuminurie. Ob diese Erkrankung der Kaninchen auch anderen Beobachtern aufgefallen ist, oder ob dieselbe infectiösen Ursprungs ist und von den eingeschränkten Lebensbedingungen (andauernde Fütterung mit Hafer, Absperrung) abhängig ist, vermag ich mangels entsprechender Daten nicht zu entscheiden.

Da das Phlorizin in chemischer Beziehung dem Pentosid Hesperidin $C_{22}H_{26}O_{12}$ nahe verwandt ist, schien es rathsam,

1) Albertoni u. Pisenti, Ueber die Wirkung des Acetons. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 23 S. 395. S. dort Abb. 5.

2) A. Mürset, Untersuchungen über Intoxicationsnephritis. Archiv f. exp. Path. Bd. 19 S. 310.

Versuche anzustellen, ob dessen Wirkung bei Kaninchen die gleiche sei wie die des Phlorizins. Da nämlich seiner Zeit v. Mering, als er die Diabetes erregende Wirkung des Phlorizins prüfte, mit dieser Verbindung nicht experimentirte, schien es möglich, dass auch das Hesperidin Diabetes erzeugt. Meine diesbezüglichen Versuche fielen jedoch ganz negativ aus; das Hesperidin erzeugt in Dosen von 1 g weder per os noch subcutan, weder an sich noch mit Soda gereicht, Diabetes. Die Albuminurie tritt jedoch auch nach Anwendung dieses Mittels alsbald ein und das Bild der Nierenentzündung beschränkt sich nicht blos auf die gewunden Harnkanälchen, sondern auch die Glomeruli sind stark angegriffen; in der Leber geht die Hesperidinvergiftung mit ausgesprochener fettiger Infiltration einher; in dieser Beziehung gleicht es demnach dem Phlorizin, welches im Sinne der eingangs citirten Versuche von Rosenfeld die gleiche fettige Infiltration der Leber und der Muskeln bewirkt.

Es taucht zum Schluss die Frage auf, ob die Albuminurie und die pathologischen Gewebsveränderungen der Nieren, welche sich nach Darreichung von Phlorizin entwickeln, durch unmittelbare Wirkung des Mittels entstehen oder ob dieselben bloss secundäre Erscheinungen des Phlorizindiabetes sind. Letzterer Gedanke liegt um so näher, als Frerichs[1]) in diabetischen Nieren oft trübe Schwellung fand, in derselben Form wie Albertoni und Pisenti sie in den Nieren von Thieren fanden, welche sie mit Aceton oder Acetessigsäure vergiftet hatten.

Gestützt auf die Erfahrungen letzterer Autoren schliessen Trambusti und Nesti in der That, dass die in den Nieren der Phlorizin-Versuchs-Thiere auftretenden pathologischen Veränderungen und die Albuminurie dem Aceton zuzuschreiben wären. Ich kann mich dieser Auffassung jedoch nicht anschliessen, denn meine Versuche bezeugen, dass die Albuminurie

---

1) v. Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884, S. 144.

oft schon zu einer Zeit eintritt, wo das Thier noch nicht diabetisch geworden war; ich konnte sogar wiederholt die Gewebsveränderungen der Nieren bei Thieren beobachten, bei denen während der ganzen Versuchsdauer die Glykosurie fehlte. Nach alledem muss man die Albuminurie und die Nierenveränderungen auf eine directe Wirkung des Phlorizins auf die Nieren beziehen.

Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe.

Vierte Mittheilung

von

Dr. med. **Leon Asher**, Privatdocent, Assistent am physiolog. Institut zu Bern. und Dr. **Frederic W. Busch**, von Buffalo (U. St. A.).

(Aus dem physiologischen Institute zu Bern.)

V. Erneute Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Lymphbildung und physiologischer Organthätigkeit.

Die Bildung der Lymphe unter möglichst physiologischen Verhältnissen ist dasjenige Problem, welches unter den mannigfachen Untersuchungen über die Lymphe biologisch das meiste Interesse besitzt. Seitdem wir in unseren voraufgegangenen Mittheilungen die Arbeit der Organe als das auslösende Moment für die Entstehung der Lymphe erkannt hatten, war uns eine Handhabe geboten, den Gesichtspunkt der physiologischen Bedingungen bei den Experimenten mehr in den Vordergrund zu rücken. Das »physiologische« Experiment, dessen methodischer Werth zwar niemals verkannt wurde, dessen ungemeine Fruchtbarkeit aber auf solchen Gebieten, wo es bisher überwiegend nicht zur Anwendung gelangte, wohl am eindringlichsten die bedeutsamen Studien der Pawlow'schen Schule lehren, fand aus mehrfachen Gründen in den Arbeiten über die Lymphe keine hinreichende Würdigung. In erster Linie aus theoretischen Gründen. Solange rein mechanistische Vorstellungen als Ausgangspunkt für die Erforschung

der Lymphbildung dienten, war damit der methodische Weg vorgeschrieben; es mussten bestimmte mechanische Verhältnisse wie Höhe des Blutdruckes, Grösse des osmotischen Druckes des Blutes und der Gewebeflüssigkeiten u. s. w. in recht abnormer Weise verändert werden, um merkliche Unterschiede zu erzielen. Ob solche Veränderungen oder wenigstens von derartigem Umfange im Organismus überhaupt vorkommen, ist sehr fraglich; noch zweifelhafter aber ist, ob solche Veränderungen, selbst wenn sie thatsächlich eintreten, als bedingend oder mitwirkend an den biologischen Geschehnissen bezeichnet werden dürfen. Auf dem hier behandelten Gebiete war in den voraufgegangenen Mittheilungen mehrfach Gelegenheit gegeben, deren Wirkungslosigkeit oder Nebensächlichkeit experimentell nachzuweisen. Ein zweiter theoretischer Grund für die Untersuchung der Lymphbildung mit Hilfe künstlicher, zum Theil sehr gewaltsamer Eingriffe war, dass Erfahrungen der praktisch überaus wichtigen Pathologie des Lymphsystems ein derartiges Vorgehen zu rechtfertigen und zu fordern schienen. Denn eine Reihe häufig beobachteter Störungen des Lymphstroms stellten sich als ganz analoge Naturexperimente dar und wurden von der Pathologie — freilich in Anlehnung an die zeitgenössischen physiologischen Anschauungen — anscheinend ohne Schwierigkeiten aus rein mechanischen Momenten abgeleitet. Gerade der Pathologie aber kommt das Verdienst zu, darauf zuerst hingewiesen zu haben, dass die Vorgänge im Lymphsysteme nicht losgelöst von den Zuständen der lebendigen Zellen sich betrachten und verstehen lassen, und sie hat sich früher als die Physiologie genöthigt gesehen, vielen Ortes auf die rein mechanischen Erklärungen zu verzichten. Andererseits erheischt die Uebertragung pathologischer Erfahrungen auf die Physiologie des Lymphstroms besondere Vorsicht, da die Beobachtungen des Pathologen meist in Gebieten stattfinden, wo normaler Weise keine Lymphbildung untersucht werden kann oder — und das ist der häufigere Fall — dort, wo die Physiologie nicht von Lymphe im eigentlichen Sinne sprechen kann, vorausgesetzt, dass unter Lymphe die während und wegen des Stoffwechsels der Organe gebildete Flüssigkeit verstanden wird. In

diesem Sinne sind alle in serösen Höhlen beispielsweise vorkommenden Flüssigkeiten nicht als Lymphe zu bezeichnen. Alle diese Erwägungen führen also zu dem Schlusse, dass die Thatsachen der Pathologie des Lymphstroms keine Gewähr dafür geben, dass die künstliche Nachahmung pathologischer Zustände den Schlüssel zu dem Mechanismus normaler Lymphbildung liefern.

Neben theoretischen Gründen liegen aber auch methodische vor, welche verhindern, »physiologische« Experimente im Sinne der Pawlow'schen Schule bei der Erforschung der Lymphbildung anzustellen. Ein methodischer Grund besonders wird in dieser Richtung ein nicht zu vermeidender Uebelstand bleiben, solange die Untersuchungen an den Lymphstämmen des Hundes ausgeführt werden müssen; vorläufig ist es aus technischen Gründen unmöglich, Beobachtungen an dem Brustlymphgange des Hundes anzustellen in solchem Zustande des Versuchsthieres, welcher den strengen Anforderungen des modernen »physiologischen« Experimentes Genüge leistet. Nur ausnahmsweise wird bei besonderer Fragestellung letzteres gelingen, wenn man, wie Hamburger[1]), in der Lage ist, an einem peripheren Halslymphstamme eines in normalem Zustande befindlichen Pferdes zu experimentiren. Gerade in Hinblick auf die Vorstellungen, welche der Eine von uns mit seinen Mitarbeitern über die Entstehungsart normaler Lymphe zu entwickeln versucht hat, fallen die erwähnten methodischen Schwierigkeiten schwer ins Gewicht. Die wesentlichsten Momente für die Lymphbildung, die Stoffwechselvorgänge der verschiedenen Organzellen, leiden unzweifelhaft durch die operativen Maassnahmen und den Zustand tiefer Narkose, wenngleich die gute Narkose in gewissem Grade den Schädigungen durch die Operation entgegenwirkt. Den aufgezählten Nachtheilen stehen einige günstigere Bedingungen gegenüber, welche gleichfalls in dem Boden der cellularphysiologischen Theorie der Lymphbildung wurzeln und dem Versuchsplane der vorliegenden Abhandlung zu Grunde liegen. Hierher gehört vor allem die Thatsache, dass die energischsten Stätten des Stoff-

1) H. J. Hamburger, Untersuchungen über die Lymphbildung, insbesondere bei Muskelarbeit. Zeitschr. f. Biol. 1893, Bd. 30 N. F. 12 S. 143.

wechsels und demgemäss die wichtigsten Quellgebiete der Lymphe, die Drüsen, zum Theile sich verhältnissmässig leicht, trotz obiger Zustände, zu ihrer normalen Thätigkeit anregen lassen.

Die Beziehungen zwischen Organthätigkeit und Lymphbildung waren in den drei voraufgegangenen Mittheilungen wiederholt Gegenstand der Untersuchung; dort aber, wo die Eingriffe nicht direct die Thätigkeit eines Organes im Auge hatten, führte stets die Analyse der Erscheinungen auf diesen wichtigen physiologischen Faktor hin. Der Zusammenhang zwischen Lymphbildung einerseits und andrerseits Thätigkeit der Speicheldrüse, der Schilddrüse, des Darmes und der Leber wurde durch eine Reihe von Thatsachen erwiesen. Wenn wir nochmals auf diesen Zusammenhang zurückkommen, so geschieht dies zunächst, weil es sich verlohnt, dieses bedeutsame Verhältniss durch weitere, wie oben angedeutet, möglichst den physiologischen Bedingungen angepasste Versuche klar zu legen. Sodann weil die von uns vertretene und, wie wir glauben, hinreichend begründete Anschauung, dass die Lymphe ein Product der Arbeit der Organe sei, gestattet, die jeweilige Lymphbildung als ein methodisches Mittel zur Erkenntniss des Umfanges und der Art der specifischen Organthätigkeit zu verwerthen.

Lymphbildung bei physiologischer Leberthätigkeit.

Die Speicheldrüse hatte sich schon früher als ungemein geeignet erwiesen, zu zeigen, dass mit dem Eintreten ihrer auf eine normale Weise erregten specifischen Thätigkeit die Lymphbildung in derselben zu steigern sich anhebt; sie besass fernerhin den unschätzbaren Vortheil, leicht und scharf erkennen zu lassen, dass die mechanischen Veränderungen des Blutstroms, welche im thätigen Organe als recht erhebliche Begleiterscheinungen auftreten, keinen erkennbaren Einfluss auf die Lymphbildung ausüben. Die cellularphysiologische Theorie der Lymphbildung hat ihre festesten Stützen in den Erscheinungen, welche so deutlich sich an der Speicheldrüse offenbaren; aber, selbst wer nicht auf den Boden dieser Theorie sich zu stellen gewillt ist, wird nicht umhin können, die klaren Verhältnisse

dieses Organes als Ecksteine einer biologischen Auffassung der Lymphbildung zu verwerthen. Nur in Bezug auf die Mengenverhältnisse findet die Benutzung der Speicheldrüse für unsere Zwecke eine natürliche Grenze; die ihr entströmenden Lymphmengen sind im Allgemeinen viel zu klein, um chemische Untersuchungen damit fruchtbringend anstellen zu können. Nach dieser Richtung ist, wenn man am Hunde experimentirt, die Leber das zweckmässigste Organ. Nicht allein die Mengenverhältnisse der Leberlymphe sind es, welche das Studium dieses Organes besonders empfehlen; der Weg, den die Erforschung der Lymphbildung in den letzten Jahren eingeschlagen, hat von selbst auf die Leber geführt. Im Lichte der von uns entwickelten Anschauungen ist es nur natürlich, dass die mächtigste, unermüdlichste und in ihrem Chemismus vielseitigste Drüse des Organismus diejenige Stätte ist, in welcher die intensivste Lymphbildung beobachtet werden kann. Es war aber nicht dieser Gesichtspunkt, sondern Heidenhain's Entdeckung der sogenannten »Lymphagoga I. Klasse«, welcher in der Folge die Aufmerksamkeit auf die Leber lenkte.

Heidenhein hatte jenen Stoffen das Vermögen zugeschrieben, ganz allgemein die Capillarendothelien erregen und zu einer veränderten Secretion veranlassen zu können. Die von ihm beobachteten, immer und immer wieder bestätigten Thatsachen schienen eine derartige Vorstellung zu fordern; dazu kam noch, dass auf dem Gebiete der Pathologie mancherlei Erfahrungen gesammelt worden waren, welche eine nahe Verwandtschaft zu seinen Beobachtungen zu besitzen schienen und zu ähnlichen Ideen schon früher angeregt hatten. Nun sah aber der Eine von uns (nicht veröffentlichte Beobachtungen in Kühne's Laboratorium), dass weder die Halslymphe noch das Kammerwasser nach intravenöser Pepton- und Krebsmuskelextractinjection irgendwie merklich beeinflusst wurde. (Die gleiche Beobachtung wurde in Carl Ludwig's Laboratorium gemacht; als der Eine von uns seinem hochverehrten und unvergesslichen Lehrer mündlich Bericht über die obige Beobachtung erstattete, wurde ihm von demselben mitgetheilt, dass man auch im Leip-

ziger Laboratorium gefunden habe, dass die sogenannten »Lymphagoga« nur »Chylagoga seien). Starling[1]) jedoch wies direct und überzeugend nach, dass Ligatur der Pfortaderlymphgefässe die Lymphvermehrung jener Mittel ganz oder beinahe ganz aufhob; somit hatte Starling die Leber als die Stätte erkannt, auf welche es wesentlich beim Studium der Lymphagoga ankäme. Die durch Starling ermittelte Localisation der lymphagogen Wirkung machte es leicht, den Nachweis zu führen, dass die Arbeit eines Organes und vermehrte Lymphbildung hier wie bei jeder anderen halbwegs physiologischen Lymphbildungsart unauflösbar mit einander verknüpft seien; denn der Eine von uns und Barbèra[2]) zeigten, dass das sehr wirksame »Lymphagogum«, Pepton (Albumose), eine höchst intensive Leberthätigkeit, erkennbar an der vielfach vermehrten Gallenbildung, auslöste. Gley hat neuerdings in der Festschrift der Société de Biologie auch für die anderen, von Heidenhain entdeckten Lymphagoga den Nachweis geliefert, dass sie in charakteristischer Weise cholagog wirken. Da demnach die Lymphbildung eine secundäre Wirkung jener Substanzen ist, empfiehlt es sich, ihnen einen Namen beizulegen, welche auf ihrer weit bedeutsamere Beeinflussung der Leber hinweist; aus diesem Grunde bezeichnen wir diese Stoffe als »Lebergifte«. Lebergifte wären also Stoffe, welche eine intensive Reizwirkung auf die Leber auszuüben vermögen, wobei der Stoffzerfall in den specifischen Leberzellen ein so reger würde, dass Lymphe an Menge und Concentration weit über die normalen Verhältnisse gebildet wird. Die Gifte, denen wir den Namen Lebergifte beilegen, haben freilich noch andere Wirkungen im Organismus; darunter ist wohl die auffallendste und allen gemeinsame die Aufhebung oder Hemmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. In unserer ersten Mittheilung neigten wir der Ansicht zu, dass die tiefe Veränderung des Blutchemismus wohl das Primäre sein möge und diese erst, ganz analog

1) E. H. Starling, On the Mode of action of lymphagogues. Journ. of Physiol. 1894—95, Vol. XVII p. 30.

2) L. Asher u. A. G. Barbèra, Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. Erste Mittheilung. Zeitschr. f. Biol. 1897, Bd. 36 N. F. 18 S. 155.

anderen bekannten Störungen in der Zusammensetzung des Blutes, wie z. B. Hämatolyse, die gesteigerte Gallenbildung als Ausdruck erhöhter Leberthätigkeit veranlasse. Zum Theile mag diese Ansicht wohl auch dem Thatbestande entsprechen und deshalb beschränkte Gültigkeit haben; aber schon in der zweiten Mittheilung[1]) wurde auf eine Schwierigkeit aufmerksam gemacht. Es ist nämlich in sehr vielen Fällen unzweifelhaft die Veränderung des Blutchemismus von viel längerer Dauer als die bisher beobachtete Lymphbeschleunigung oder Gallenvermehrung. Diese Thatsache spricht viel eher dafür, dass die Veränderung des Blutchemismus ein Folgezustand der Geschehnisse in der Leber sei. Dieser Standpunkt wird nun auch von einer Reihe von französischen Forschern, insbesondere Gley, vertreten, welche zahlreiche, höchst interessante Thatsachen gesammelt haben, denen zu Folge die »Lebergifte« in der Leber einen Stoff produciren, der, auf dem Lymphwege in das Blut gelangend, dort dessen Gerinnungsfähigkeit aufhebt oder hemmt. Für einige der Lebergifte ist diese Anschauung unleugbar eine experimentell wohl beglaubigte und ein neuer Beleg nach einer ganz anderen Richtung hin für die Lehre, dass die primäre Wirkung der Lebergifte, aus welcher sich die anderen Erscheinungen ableiten, die Beeinflussung der Leberfunctionen sei. Schliesslich zeigte der Eine von uns und William J. Gies,[2]) dass Chinin, ein typisches Protoplasmagift, im Stande war, die charakteristischen Wirkungen der Lebergifte auf die Lymphbildung zu unterdrücken oder abzuschwächen, woraus die alles überwiegende Bedeutung der specifischen Zellfunctionen gegenüber anderen, möglicher Weise auch vorhandenen Momenten scharf hervortritt.

Die Kette der Beweise lässt sich aber auch von einer anderen Seite aufnehmen, um ihr neue Glieder zuzufügen. Es ist nämlich möglich und methodisch jedenfalls als das Einfachere

1) L. Asher, Untersuch. über die Eigenschaften u. s. w. Zweite Mittheilung. Zeitschr. f. Biol. 1898, Bd. 37 N. F. 19 S. 261.

2) L. Asher u. Will. J. Gies, Untersuch. u. s. w. Dritte Mittheilung. Ueber den Einfluss von Protoplasmagiften auf die Lymphbildung. Zeitschr. f. Biol. 1900, Bd. 40 N. F. 22 S. 180.

geboten, von bekannter Leberthätigkeit auszugehen und die Lymphbildung zu untersuchen, wenn die Leber durch irgend einen Eingriff zu erhöhter Thätigkeit angeregt worden ist. In unserer zweiten Mittheilung[1]) hatten wir als ein solches Mittel intravenöse Injection von Galle ausgewählt und zwar aus dem Grunde, weil von diesem Stoffe mit aller Bestimmtheit feststeht, dass er cholagog, also auf die Leberthätigkeit anregend wirkt. In der That wurde nach intravenöser Galleninjection eine Lymphe gebildet, welche alle Merkmale an sich trug, welcher der unter dem Einflusse »lymphagoger« Mittel entstehenden Lymphe zukommen. Diese Methode, welche principiell das zu Prüfende erwies, war aber noch nicht das einfachste Verfahren für unsere Zwecke, entsprach auch nicht den oben in der Einleitung geforderten physiologischen Verhältnissen. Intravenöse Galleninjection ahmt einen pathologischen Zustand nach und ist auch noch complicirt durch Hämatolyse, welche an und für sich gesteigerte Leberthätigkeit auslöst. Deshalb haben wir uns in dieser Mittheilung zur Aufgabe gemacht, in der Leber in normalem Zustande vorkommende Zellarbeit zu verursachen und die Eingriffe möglichst auf die Leber zu beschränken. Es wäre vielleicht erwünscht gewesen, aus einem Leberlymphgefässe selbst Lymphe zu erhalten; beim Hunde ist es uns technisch nicht gelungen, Leberlymphe vor den Lymphdrüsen aufzufangen; bei grössern Thieren lehrte uns eine vorläufige Umschau, dass die grössere Tiefe des Operationsgebietes die etwaigen Vortheile etwas dickerer Leberlymphgefässe zu Nichte machte. Uebrigens enthebt die Methode der möglichst isolirten Beeinflussung eines bestimmten Organes der Sorge wegen der Benutzung des Brustlymphganges; Aenderungen im Lymphflusse können unter den genannten Bedingungen nur aus dem Gebiete des beeinflussten Organes herrühren. Harnstoffbildung und Glykogenie sind wohl die am genauesten bekannten, rein physiologischen Functionen der Leber. Deshalb gestaltet sich die Fragestellung: wie verhält es sich mit der Lymphbildung, wenn in der Leber diejenige specifische Zellarbeit statt hat, welche die Harnstoff- und

1) L. Asher, Untersuch. u. s. w. 2. Mitth. a. a. O.

Glykogenbereitung zu Wege bringt? Wir glauben aber auch berechtigt zu sein, nachdem wir so manche Beweise zu Gunsten der cellularphysiologischen Theorie der Lymphbildung beizubringen versucht haben, die Fragestellung zu weiteren Ausblicken umgestalten zu können, indem wir nämlich zu ermitteln suchen, ob die bei der Harnstoff- und Glykogenbereitung entstehende Lymphe Auskunft gewährt über die Art und den Umfang der Zellarbeit, welche jenen Processen zu Grunde liegt.

Methodisches.

Die Anlegung der Brustlymphgangfistel geschah in derselben Art und Weise, wie in der dritten Mittheilung beschrieben wurde. Die Zufuhr der Stoffe, welche die Harnstoff- und Glykogenbildung veranlassen sollten, geschah auf dem Wege der Pfortader, wie es den physiologischen Verhältnissen entspricht. Wir benutzten einen Zweig der Pfortader, die Vena lienalis. Nach Spaltung des Abdomens in passender Länge wurde die Milz ohne Schädigung derselben aus der Bauchhöhle hervorgezogen und sofort in körperwarme, feuchte Tücher gehüllt; nach Einführung der mit der Burette verbundenen Canüle in eine Vena lienalis wurde die ganze Wundgegend gleichfalls mit stets warmgehaltenen Tüchern bedeckt; während der ganzen Versuchszeit wurde für eine ruhige und tiefe Narkose (meist Morphium, manchmal Morphium und Aether) gesorgt. Das Einlaufen von Flüssigkeit aus der Burette regelt sich oft, namentlich bei Vermeidung eines unzulässig hohen Druckes, ganz von selbst, indem nur bei jedem Athemzuge eine gewisse Menge nach der Leber abläuft. Bei einiger Achtsamkeit verhindert die Anwendung dieses Infusionsweges von selbst die unphysiologische plötzliche Ueberschwemmung des Organismus und besonders des Herzens mit fremden Substanzen. Neben der Bestimmung der festen Substanzen waren Eiweiss- und Stickstoffanalysen erforderlich. Die Stickstoffbestimmung geschah nach Kjehldal; die Verbrennung der Lymphtrockensubstanz erfolgte mit Schwefelsäure unter Zusatz von Kupfersulfat und saurem schwefelsaurem Kalium; als Indicator beim Zurücktitriren diente Grübler'sches Alizarin.

Zur Eiweissbestimmung wurde eine abgemessene Lymphmenge tropfenweise zum zehn- bis zwanzigfachen Volumen 96 proc. Alkohols zugegeben, der Niederschlag nach 24 stündigem Stehen auf einem aschefreien Filter abfiltrirt, mit Alkohol, Aether und heissem Wasser ausgewaschen und schliesslich bis zur Gewichtsconstanz getrocknet; der Aschengehalt wurde nach Veraschung des Filters in Abrechnung gebracht. Wir haben uns durch Anstellung der gebräuchlichen Eiweissreactionen im Rückstande einer ganzen Anzahl vereinigter Filtrate überzeugt, dass die Eiweissfällung eine vollkommene war. Alle Bestimmungen wurden da, wo es sich nöthig erwies, namentlich bei der Eiweissanalyse, an klarem centrifugirten Serum ausgeführt.

I. Zusammenhang zwischen Lymphbildung und Harnstoffbildung.

Durch die grundlegenden Untersuchungen von W. von Schröder ist festgestellt worden, dass die Leber aus Ammoniaksalzen bei der künstlichen Durchströmung mit Blut, denen solche Salze zugesetzt wurden, Harnstoff bildet. Dieser Vorgang muss als ein physiologischer bezeichnet werden, selbst wenn man es nicht für endgültig entschieden erachtet, dass gerade dieser Bildungsmodus der im normalen Organismus weitaus bevorzugte sei. Für sein thatsächliches Vorkommen sprechen eine grosse Anzahl von Erfahrungen; zudem hat Marfori[1]) unter Einhaltung von natürlichen Bedingungen gezeigt, in wie hohem Maasse der Organismus befähigt ist, intravenös eingeführte Ammoniaksalze unschädlich zu machen. Auf Grund dieser Erkenntnisse haben wir zur Anregung normaler Leberthätigkeit in unseren Versuchen Ammoniumcarbonat oder Ammonium tartaricum der Leber direct durch die Pfortader zugeführt. In Bezug auf die Mengenverhältnisse hielten wir uns innerhalb der von Marfori als zulässig ermittelten Grenzen.

Die Anregung der Harnstoffbildung in der Leber durch Ammoniaksalze zeitigte merkwürdige, ja zum Theile überraschende

1) Marfori, Ueber die Ammoniakmengen, welche der Organismus in Harnstoff umzuwandeln vermag. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 33 S. 71.

Ergebnisse für die gleichzeitig gebildete Lymphe. Die Lymphe nahm an Menge zu und ihr Gehalt an festen Substanzen steigerte sich; der Umfang dieser Veränderung in der Lymphe des Brustganges konnte ein geradezu gewaltiger sein. Von allen künstlichen eingeführten Substanzen um die Lymphbildung zu beeinflussen, sind bis jetzt nur die Lebergifte, Heidenhain's Lymphagoga, bekannt geworden, welche in genau der gleichen Art auf die Lymphbildung einwirken. Bei Zufuhr von Ammoniaksalzen kann nun kein Zweifel darüber bestehen, dass die Leberarbeit vermehrt wird, also gerade dasjenige Moment vorhanden ist, auf welches die Analyse der Wirkungweise der Lymphagoga (Lebergifte), von welcher Seite auch immer wir dieselbe in Angriff nahmen, stets hinleitete. Durch die jetzt gewonnenen Erfahrungen erhält demnach unsere Auffassung über die biologischen Vorgänge, die das lymphtreibende Vermögen der Lebergifte bedingen, eine neue Bestätigung aus den Ereignissen, die als Begleiterscheinung physiologischer Stoffwechselprocesse auftreten.

Tabelle I.

Versuch 1. Hund 25 kg. 12 Std. ohne Nahrung; Lymphe trotzdem milchig. Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Eiweissgehalt in Procent	Bemerkungen
3h 35′ — 3h 45′	5,1	0,51	7,61	2,48	
3 › 45,5′— 3 › 50,5′	3,5	0,71			
3 › 52,5′— 4 › 8′	2,9	0,19			3 h 51′—4 h 8′. 0,9 g Glykocoll in 25 ccm Kochsalzlösung in die V. lienalis.
4 › 10′ — 4 › 25′	13,0	0,87		3,15	4 h 23′—4 h 47′. 5 g Ammonium carbonic. in 100 ccm Kochsalzlösung in d. V. lienalis.
4 › 26,5′— 4 › 41,5′	20,5	1,37	7,22	3,69	
4 › 41,5′— 5 › 1,5′	35,5	1,75	8,13	5,19	Lymphe hat einen anderen Farbenton; entschiedene Verzögerung d. Gerinnung.
5 › 1,5′— 5 › 21′	30,0	1,50	7,23	4,05	Gerinnbarkeit der Lymphe geringer.
5 › 21,5′— 5 › 41,5′	30,9	1,55	6,43	4,29	Alle Bestimmungen sind an centrifugirt. Lymphserum ausgeführt.

Tabelle I gibt ein Beispiel des soeben Erörterten. Nach Zufuhr von 5 g Ammonium carbonicum zur Leber vermehrt sich

die aus dem Brustgange ausfliessende Lymphmenge um mehr als hundert Procent. Vorauf ging die Infusion einer kleinen, uns gerade zur Verfügung stehenden Quantität reinen Glykocolls, welche deutlich schon eine kleine Steigerung des Lymphausflusses verursacht; da aus Glykocoll im Organismus Harnstoff entstehen kann, liegt principiell dieselbe Bedingung wie bei der Ammoniakinfusion vor; auf diesen Theil des Experimentes wollen wir an dieser Stelle nicht weiter eingehen. Nicht weniger bemerkenswerth als die Vermehrung der Menge ist die Aenderung in der stofflichen Zusammensetzung der Lymphe. Zur Zeit der grössten Beschleunigung der Lymphe ist der Procentgehalt ihres Serums ein maximaler, sehr deutlich über die Norm erhöhter. Da aus unbekannter Ursache, trotz Nahrungsenthaltung seit zwölf Stunden, die Lymphe noch einen chylösen Charakter an sich trug, und da in Folge vermehrter Harnstoffbildung möglicher Weise eine in Betracht kommende Anreicherung von Harnstoff in der Lymphe zu erwarten stand, erschien die Bestimmung des Trockengehaltes nicht ausreichend. Es wurde daher auch der Eiweissgehalt des Lymphserums quantitativ bestimmt. Da ergab sich mit noch grösserer Evidenz die wesentlich veränderte Zusammensetzung der Lymphe, indem das Wachsthum im Eiweissgehalt viel bedeutender war als die blosse Bestimmung des Procentgehaltes an festen Substanzen erkennen liess. Dieser scheinbare Widerspruch klärt sich dadurch auf, dass der hohe Procentgehalt an Trockensubstanz bei niedrigem Eiweissgehalt im Anfang auf Rechnung des Chylusfettes kam, während später der Fettgehalt sich, auch sichtbar, minderte und der Eiweissgehalt stieg. Dass, absolut genommen, die durch die Lymphe aus den Leberlymphspalten fortgeführte Eiweissmenge sehr beträchtlich zugenommen hatte, ergiebt sich aus den Mengenverhältnissen der Lymphe. Noch viel ausgesprochener und unzweideutiger sind die Aussagen des Versuchs in Tabelle II (S. 345).

Ohne sich einer Uebertreibung schuldig zu machen, darf man sagen, dass die Beschleunigung des Lymphstromes in diesem Versuche eine geradezu riesige ist. Auf der Höhe erreicht der Beschleunigungsquotient den ansehnlichen Werth von

Tabelle II.

Versuch 2. Hund 19 kg. 36 Stunden nüchtern. Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro 10 Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Eiweissgehalt in Procent	Bemerkungen
2h 30' — 2h 45'	2,3	0,15	5,74		
2 » 45' — 3 »	4,9	0,33	5,36		
3 » — 3 » 15'	4,5	0,30			3 h 2'—3 h 18' 5 g Ammonium tartaricum in die V. lienalis.
3 » 15' — 3 » 30'	6,2	0,41	5,37		
3 » 30' — 3 » 45'	5,4	0,36	5,33		
3 » 45' — 4 »	10,4	0,69	5,29		3 h 46'—4 h 1'. 5 g Ammon. tartar. in 20 ccm Kochsalzlösung in die V. lienalis. 3 h 54' deutl. Beschleunig.
4 » — 4 » 9'	25,0	2,78	6,57	4,41	Thier ruhig; Lymphe wird weisslich, 13 Tropfen in 10 Sec. Lymphe gerinnt weder in d. Canüle noch im Messcylinder; auch nach einer halben Stunde nicht geronnen.
4 » 9' — 4 » 15'	44,0	7,33	7,14	5,028	4 h 15'. Lymphe wird klarer.
4 » 15' — 4 » 27'	50,0	4,17	7,00	5,384	
4 » 27' — 4 » 40'	41,5	3,15	6,93	4,80	Alle Bestimmungen werden an klarem, centrifugirtem Lymphserum ausgeführt.

zweiundzwanzig, eine Zahl, welche in der ziemlich umfangreichen Literatur über Lymphstrombeschleunigungen, soweit sie uns gegenwärtig, nur ein oder zwei Mal übertroffen wird. Eine derartige Lymphbeschleunigung bei einem Eingriffe, welcher wohlbekannten physiologischen Processen so nahe kommt, mindestens im Vergleiche zu den meisten bisher angewandten Versuchsmethoden auf diesem Gebiete, hatte etwas Ueberraschendes an sich; es mag sich daher gleich an dieser Stelle der Zweifel regen, ob wirklich die Vorgänge in diesem Versuche physiologische in dem Sinne seien, dass sie im normalen Organismus in solchem Umfange vorkommen könnten. Nicht minder ausgeprägt wie die Beschleunigung ist die Steigerung des Procentgehaltes, welche sich dieses Mal an einer einwandsfreien Hungerlymphe abspielte. Eine Vermehrung des Procentgehaltes von 5,33 bis auf 7,14 % reicht gleichfalls so ziemlich bis an die Maximalwerthe des bis jetzt Beobachteten heran. Wie im vorigen

Versuche, bestreitet auch hier der Zuwachs an Eiweissgehalt des Lymphserums den ansehnlichen Mehrbetrag. Die Grösse der Vermehrung des Eiweissgehaltes geht am Besten daraus hervor, dass der Eiweissgehalt auf der Höhe der Beschleunigung fast so hoch ist wie die Gesammtconcentration zu Beginn des Versuches, weshalb ein Vergleichswerth aus dieser Periode unnöthig war. Das Gesammtbild dieses Versuches lehrt also, dass die Einführung von Ammonium tartaricum in die Leber einen ganz gewaltigen Flüssigkeits- wie auch sehr bedeutenden Eiweisstransport in das Lymphsystem zur Folge hat. Wer auf Grund des bisher Bekannten aus den hier vorgelegten Erscheinungen des Lymphstroms auf die Art des Eingriffes zu schliessen hätte, würde unzweifelhaft und mit vollem Rechte an die Heidenhain'schen Lymphagoga, unsere Lebergifte, in erster Linie denken. Denn in der That, in jeder Phase und auch in kleinen Einzelheiten gleichen sich die Phänomene vollständig. So tritt beispielsweise während der Beschleunigung die eigenthümliche weissliche Verfärbung der Lymphe auf; die Dauer ist die gleiche, denn noch 40 Minuten nach Beginn der Beschleunigung hält dieselbe an; schliesslich ist auch noch eine gewisse Verminderung der Gerinnungsfähigkeit der Lymphe vorhanden, welche allerdings nach Pepton, Krebsmuskel- und Blutegelkopfextract bedeutender zu sein pflegt.

Nicht in allen Experimenten besitzt die Injection von Ammoniaksalzen so ergebnissreiche Folgen wie die geschilderten; die Versuche können fast ganz negativ sein, wie Tab. III S. 347 zum Theile lehrt. Solche negative Versuche sind gleichfalls nicht ohne einiges Interesse, denn sie zeigen, dass auch bei chemisch so einfachen Substanzen wie den Ammoniaksalzen etwas Analoges sich ereignen kann, wie das als Immunität gedeutete zeitweilige Versagen solcher Substanzen wie Witte's Pepton, Krebsmuskel- und Blutegelkopfextract. Wenn hier auch füglich von Immunität im gebräuchlichen Sinne nicht die Rede sein kann, so weist doch solcher Ausfall von möglichen, sehr bedeutenden Wirkungen darauf hin, dass nicht mechanische Processe, sondern labile Vorgänge lebender Zellen im Spiele sein müssen.

Tabelle III.

Hund 12 kg. 24 Stunden Hunger. Morphium- und Aethernarkose. Die Aethernarkose musste einmal wegen Athemstillstandes ausgesetzt und eine halbe Stunde lang künstlich geathmet werden.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
3 h 30′ — 3 h 45′	3,1	0,21	5,71	Lymphe gerinnt fortwährend in der Canüle.
3 › 47,5′ — 4 › 2,5′	2,2	0,15	6,05	3 h 46′ — 4 h 20′. 5 g Amm. tart. in 40 ccm Kochsalzlösung in die V lienalis.
4 › 2,5′ — 4 › 17,5′	3,4	0,23	5,80	
4 › 17,5′ — 4 › 32,5′	4,7	0,31	5,13	
4 › 32,5′ — 4 › 47,5′	4,7	0,31	5,15	
4 › 47,5′ — 5 › 2,5′	4,0	0,27		
5 › 2,5′ — 5 › 17,5′	2,2	0,15	5,89	4 g Amm. tart. in 50 ccm Kochsalzlösung; erst von jetzt an wird Lymphe gewonnen, ohne dass zeitweiliges Pumpen nothwendig.
5 › 17,5′ — 5 › 32,5′	4,0	0,27	5,01	keine Störung durch Gerinnung in der Canüle.
5 › 34′ — 5 › 50′	5,1	0,31	4,60	
5 › 50′ — 6 ›	4,5	0,45	5,05	

Es ist nur der erste Theil dieses Versuches, auf den die vorangegausgenen Bemerkungen volle Anwendung finden, indem die Wirkungen von 5 g Ammonium tartaricum auf den Lymphstrom keine besonders erheblichen sind. Nun war dieser erste Theil des Versuches complicirt durch Störungen im Verlaufe der Narkose, welche einen lebensgefährlichen Grad der Tiefe annahm. Wir erinnern daran, dass in der Einleitung darauf hingewiesen wurde, wie sehr die narkotischen Lähmungen der mannigfachen Zellthätigkeiten das Hervortreten der physiologischen Componenten der Lymphbildung hemmen könnnen; es liegt nahe in diesem Falle in Folge der Umstände die Narkose dafür verantwortlich zu machen, dass die Leberthätigkeit und damit auch die secundäre Lympherzeugung darniederliegen. Im zweiten Theile jedoch des Versuches treten unzweifelhaft die Folgen einer erneuten Injection von Ammonium tartaricum zu Tage. Der Zustand des Thieres hatte sich wieder gebessert. Die Lymphmenge, welche auf 0,15 pro Minute gesunken war, hob sich bis auf 0,45 pro Minute, demnach förderte der gemachte

Eingriff die Lymphmenge um das Dreifache. Die Gerinnbarkeit der Lymphe, welche zu Beginn des Versuches auf das Lästigste sich geltend gemacht hatte, nahm sehr merklich ab, eine Erscheinung, welche wir als ein sehr regelmässiges Symptom der Erweckung der Leberthätigkeit kennen gelernt haben. Nur in Bezug auf die Concentrationsverhältnisse weicht dieser Versuch von unseren anderen, in dieser Richtung unternommenen ab. Der Trockengehalt der Lymphe nimmt nicht zu, sondern hat, wie gewöhnlich bei Versuchen ohne besonderen Eingriff, die Neigung abzunehmen. In Tabelle IV schliesslich sei ein Experiment mitgetheilt, welches die bei der vermehrten Leberarbeit während der Harnstoffbildung zu erwartende Aenderung in der Menge und Art der dabei entstehenden Lymphe in anschaulichen und vermuthlich physiologischen Zuständen entsprechender Weise zeigt.

Tabelle IV.

Hund 10,5 kg. 36 Stunden Fasten. 12 cg Morphium.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Procentgehalt an Eiweiss	Bemerkungen
9 h 45′ — 10 h 15′	4,9	0,16	4,44		In den ersten 15 Minuten Pumpen.
10 » 15′ — 10 » 45′	5,8	0,19	4,19	2,32	10 h 10′—55′. 5 g Amm. tart. in 50 ccm Kochsalzlösung in die V. lienalis.
10 » 45′ — 11 » 15′	6,8	0,23			
11 » 15′ — 11 » 45′	8,0	0,27	4,26	2,48	
11 » 45′ — 12 » 15′	6,4	0,21			
12 » 15′ — 12 » 30′	5,3	0,35	4,67	3,04	
12 » 30′ — 1 »	10,5	0,35			12 h 32′—44′. 2 g Amm. tart. in die V. lienalis.

Da die Lymphe, welche eine halbe Stunde lang vor jedem Versuchseingriffe beobachtet wurde, zum guten Theile durch Pumpen gewonnen werden musste, gibt die in dieser Periode erhaltene Zahl einen zu grossen Werth; trotzdem beträgt drei Stunden später die hierauf bezogene Lymphbeschleunigung mehr als das Doppelte. In Wahrheit darf man daher die Lymphbeschleunigung als eine noch weit grössere ansehen. Die Concentration steigt langsam aber deutlich im Verlaufe des Experimentes

an und zwar wiederum, worauf am meisten Gewicht zu legen ist, durch die nachgewiesene Vermehrung des Eiweissgehaltes der Lymphe. Es reihen sich demnach diese Beobachtungen denen der früheren Tabellen als Zeugen dafür an, dass die intravenöse Injection von Ammoniaksalzen eine Form der Lymphbildung veranlasst, welche den Lebergiften oder Lymphagogis als eine charakteristische zukommt. Wir können den Thatbestand auch so ausdrücken, dass wir sagen, die Injection von Ammoniaksalzen verursacht den Ausfluss einer Lymphe aus dem Brustlymphgange, welche alle Eigenschaften der aus anderweitigen Versuchen bekannten Leberlymphe besitzt.

Es erhebt sich nun die wichtige Frage, ob der angewandte Versuchseingriff im Organismus nicht anderweite Bedingungen schafft, welche verbieten, den Schluss auf Leberlymphe zu ziehen. Diese Frage darf mit Bestimmtheit verneint werden. Es gibt allerdings Bedingungen, unter welchen dem Lymphstamme eine Flüssigkeit entquellen kann, welche die Eigenschaften der Leberlymphe in Bezug auf Menge und Gehalt besitzt, das ist aber nur der Fall, wenn schwere Schädigungen der Gefässwände vorliegen, für welche in unseren Versuchen keine Anhaltspunkte gegeben waren. Das lehrt schon der Zustand der Versuchsthiere, der aus verschiedenen Gründen genau zu beobachten war. Denn unleugbar ist Ammoniak, intravenös eingeführt, kein gleichgültiger Körper, sondern ein schweres Gift. Von seinen Giftwirkungen interessirt hier am meisten die Wirkung auf das Nervensystem und auf den Kreislauf, worüber die Untersuchungen von Böhm[1]) den nöthigen Aufschluss gegeben haben. Ammoniaksalze können den Blutdruck durch Gefässverengerung erhöhen, ein Moment, welches bei Untersuchungen über die Lymphbildung aus bekannten theoretischen Gründen vielleicht dringender Berücksichtigung für werth erachtet wird. Wir würden einer Blutdrucksteigerung, selbst wenn sie vorhanden wäre, kein grosses Gewicht beilegen, nachdem wir wiederholt die Unzulänglichkeit dieses

1) K. Böhm u. F. Lange, Ueber das Verhalten und die Wirkungen der Ammoniaksalze im thierischen Organismus. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1874, Bd. 2 S. 364.

Faktors für die Lymphbildung erwiesen zu haben glauben. Die Zusammensetzung der vermehrt gebildeten Lymphe macht zudem das Studium des genannten mechanischen Faktors entbehrlich: Lymphe, welche, soweit unsere Kenntnisse reichen, thatsächlich in Folge erhöhten Blutdruckes in grösserer Menge gebildet wird, nimmt an Eiweissgehalt ab; die in unseren Versuchen gebildete Lymphe nahm im Gegentheil an Eiweissgehalt zu. Die Blutdrucksteigerung ist eine durch Reizung hervorgerufene Vergiftungserscheinung; es ist wichtig festzustellen, dass auch das andere Symptom der Ammoniakvergiftung, die strychninartigen Krämpfe, ganz ausblieben; in allen unseren Versuchen blieb die Muskulatur in vollkommener Ruhe und war kein einziges Vergiftungssymptom auch nur andeutungsweise erkennbar. In Marfori's obengenannter Arbeit sind bestimmte Angaben enthalten über die Grenzen, innerhalb welcher Ammoniak aufgenommen wird, ohne schädliche Wirkungen im Organismus zu entfalten. Dass wir einige Male ungestraft diese Grenzen haben überschreiten dürfen, ist wohl dem Umstande zu verdanken, dass wir die Ammoniaksalze der Leber direct zuführten, welche daher von vornherein grössere Mengen des Giftes dem Kreislaufe entziehen konnte. Die Ammoniakvergiftung wird behoben dadurch, dass genügende Mengen des Ammoniaks von den Leberzellen zur Harnstoffsynthese verbraucht werden. Es ist dieses Ereignis, welches mit Bestimmtheit in unseren Versuchen vorliegt. Daher ergiebt sich die Berechtigung, aus unseren Versuchen den Schluss zu ziehen, dass die Ausübung der harnstoffbildenden Function durch die Leber eine Ursache vermehrter Lymphbildung in derselben ist. In den Ammoniaksalzen bieten sich zum ersten Male chemisch reine Substanzen dar, welche die gleichen Wirkungen auf den Lymphstrom wie die eigenthümlichen Stoffgemische besitzen, deren lymphagoges Vermögen Heidenhain erkannte. Vom Arsen, welches allerdings, wie der Eine von uns und W. J. Gies zeigte, jenen Substanzen in der Wirkung nur ähnelt, unterscheiden sich die genannten Salze durch den schwerwiegenden Umstand, dass sie schon in nichttoxischen Dosen ihre volle Kraft entfalten.

Nachdem festgestellt worden ist, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen normaler Leberfunction und Lymphbildung besteht, interessirt uns die oben schon angedeutete weitergehende Frage, ob die Art und Weise der beobachteten Lymphbildung Beiträge zur Beurtheilung der sie auslösenden Organarbeit liefert. In der That gestatten die gewonnenen Erfahrungen, Einiges über die Vorgänge, welche in der Leber während der Harnstoffbildung aus Ammoniaksalzen sich ereignen, abzuleiten, wenigstens nach der quantitativen Seite hin. Die Bildung von Harnstoff in der Leber aus Ammoniaksalzen ist ein physiologischer Vorgang, das bedarf keiner weiteren Discussion, aber es ist zweifelhaft, ob er in solchem Umfange wie in unseren Versuchen unter normalen Verhältnissen vorzukommen Gelegenheit hat. Die in Tabelle II niedergelegten Thatsachen zeigten, dass Ammoniakzufuhr zur Leber einen Lymphfluss von erstaunlicher Menge und Concentration zu Tage förderte. Der vollständige Mangel von Vergiftungssymptomen beweist, dass zur gleichen Zeit eine rege Entgiftung durch Umwandlung in Harnstoff statt haben musste; es scheint demnach aus der Intensität der Lymphbildung zu folgen, dass diese Umwandlungsarbeit eine recht grosse und mit erheblichem Stoffumsatze verknüpfte sei. Denn auf den letzteren weist die übrigens in allen positiven Versuchen auftretende, sehr bemerkenswerthe Zunahme des Eiweissgehaltes der Lymphe hin. Wenn unsere Annahme, dass die Lymphe als ein Product der Arbeit der Organe auch als ein Maass dieser Arbeit dienen könne, zutreffend ist, würden wir aus den Thatsachen schliessen, dass die Harnstoffbildung aus Ammoniaksalzen wie Ammonium carbonicum oder tartaricum ein Process ist, welcher unter normalen Verhältnissen nur in beschränkterem Maasse vorkommt, vielmehr der Organismus den Harnstoff auf Wegen herstellt, welche den Leberzellen geringere Arbeit aufbürden. Andererseits wird aber doch auf Grund der Versuche angenommen werden müssen, dass jedenfalls die Harnstoffbildung in der Leber verknüpft ist mit der Bildung einer relativ concentrirteren Lymphe. Dieser Zusammenhang mit einem der unentbehrlichsten Processe des Körpers würde einer der Gründe

sein, warum die Leberlymphe stets eine concentrirtere ist und immerfort aus dem Brustgange, auch des nüchternen Thieres, Lymphe in oft nicht erwarteter Menge entströmt.

Zwischen der eingeführten Ammoniakmenge und der Grösse der Lymphbildung bestand in unseren Versuchen kein Parallelismus. Da aber in jedem Falle keine toxische Wirkung eintrat, sind möglicher Weise zwei ganz verschiedene Phasen der Zellthätigkeit zu unterscheiden. Ein Vorgang wäre das Giftaufnahmevermögen, ein anderer das Giftumwandlungsvermögen der Leberzelle; auf der ersten würde die vorläufige Hintanhaltung der Vergiftung beruhen, auf der letzteren die definitive Entgiftung, und die letztere würde auch in Folge der grösseren chemischen Arbeit den Umfang der Lymphbildung bedingen. An dieser Stelle möge es mit dem Hinweise auf die entwickelte Hypothese sein Bewenden haben.

2. Zusammenhang zwischen Lymphbildung und Glykogenie.

Neben der Gallenbereitung und Harnstoffbildung ist die Glykogenie die am meisten anerkannte normale Leistung der Leber. Nach den von uns entwickelten Vorstellungen muss auch die Ausübung dieser Function mit der Lymphbildung biologisch verknüpft sein. Zur Prüfung des Sachverhaltes empfahl es sich am meisten, der Leber Zucker zuzuleiten, da die Glykogenbildung aus Zucker eine festbegründete Thatsache ist. Intravenöse Injection von Zucker auf dem Wege der Pfortader hat weiter den von uns erwünschten Vorzug, den physiologischen Verhältnissen zu entsprechen. Zur Genüge ist der Einfluss von intravenöser Zuckerinjection auf die Lymphbildung untersucht worden, ohne dass es bis jetzt gelungen wäre, etwas Bestimmtes über die »physiologische Componente« bei den Folgeerscheinungen zu ermitteln. Zwar hat in der voraufgegangenen Mittheilung der Eine von uns und W. Gies gezeigt, dass die jüngst recht weit verbreitete Erklärung durch gesteigerten Filtrationsdruck mit den Thatsachen unvereinbar sei, weil alles sich ebenso gut am frisch getödteten wie am lebendigen Thiere beobachten liess. Damit war aber nur eine bis dahin allerdings auf den

betrachteten Specialfall von Lymphbildung recht passend erscheinende Art der mechanischen Erklärung beseitigt, kein neues physiologisches Moment einwandsfrei gewonnen; das um so weniger, als Protoplasmagifte von intensiver Wirkungsfähigkeit auf die ausgelöste Erscheinungsreihe keinen erkennbaren Einfluss äusserten. Da aber der im Organismus kreisende Zucker unzweifelhaft dem Stoffwechsel der lebendigen Zelle anheimfällt, demnach die Vorbedingung für das, was von uns als »physiologische Componente« bei der Lymphbildung bezeichnet worden ist, erfüllt wird, war daran zu denken, dass die bisherige Versuchsmethodik für die Erkennung der genannten Componente nicht günstig sei. In der That hatte der Eine von uns in seiner zweiten Mittheilung bei Anwendung von kleinen Gaben Zuckers auf eine Erscheinung hinweisen können, welche als Merkmal physiologischer Vorgänge zu deuten war. Die hier benutzte Methode nun der intraportalen Infusion von Traubenzucker erstrebt directer als die bisherigen Ueberschwemmungen des Organismus von einer peripheren Vene her auf Processe des Zuckerstoffwechsels zu, indem auf dem Wege vorgegangen wird, welchen bei der Resorption vom Darme aus der Zucker behufs Verarbeitung zunächst in der Leber einschlägt; es war daher eher zu erwarten, dass es so gelingen würde, die etwaige physiologische Componente bei hierbei stattfindender Lymphbildung von der bekannten physikalischen zu sondern.

Die in Tabelle V S. 354 wiedergegebenen Versuchsprotokolle erweisen, dass die an das Versuchsverfahren geknüpften Hoffnungen keine unberechtigten waren, denn es geht aus ihnen hervor, dass die Lymphbildung ganz anders sich gestaltet, als man gewohnt ist, in Folge des sonst üblichen Infusionsverfahrens zu beobachten. Dabei ist anderseits der Einfluss des Versuchseingriffes ein sehr ausgeprägter und lässt unschwer erkennen, dass die Lymphbildung auch in diesem Falle unter dem Zeichen erhöhter Leberthätigkeit stattfindet.

Was die Art und Weise der Einverleibung des Zuckers anbelangt, so unterscheidet sie sich von dem herkömmlichen Verfahren noch durch die Langsamkeit, in welcher dieselbe geschah.

Tabelle V.

I. Hund 19 kg. 20 cg Morphium.

Zeit	Lymph-menge in ccm	Lymph-menge pro Min. in ccm	Procent-gehalt an festen Substanz.	Procent-gehalt an Stick-stoff der Tr.-Subst.	Bemerkungen
3h 30' — 3h 45'	1,0	0,07	4,53	9,63	Nach d Operation zunächst kein Ausfluss aus dem ductus thorac.
3 » 45' — 4 » 10'	4,1	0,16	4,52		Von 3 h 30' — 5 h 28' allmähliches Einlaufen von 50 g Traubenzucker in 100 ccm Kochsalzlösnng in die V. lienalis.
4 » 10' — 4 » 30'	5,4	0,27	4,22		
4 » 30' — 4 » 50'	5,75	0,29	4,18	9,45	
4 » 50' — 5 » 10'	8,3	0,42	4,41		
5 » 10' — 5 » 30'	8,0	0,40	5,06		
5 » 30' — 5 » 45'	5,0	0,33	4,34		

II. Hund 11,5 kg. 24 Stunden Hunger. 12 cg Morphium.

Zeit	Lymph-menge in ccm	Lymph-menge pro Min. in ccm	Procent-gehalt an festen Substanz.	Procent-gehalt an Stick-stoff der Tr.-Subst.	Bemerkungen
3h 30' — 3h 50'	1,5	0,08	4,86		
3 » 50' — 4 » 10'	3,3	0,17	4,93	12,60	Von 3 h 52' — 5 h 11' 30 g Traubenzucker in 66 ccm Kochsalzlösung in die V. lienalis.
4 » 10' — 4 » 30'	5,0	0,25	5,20	12,65	
4 » 30' — 4 » 50'	5,0	0,25	4,99		
4 » 50' — 5 » 10'	5,2	0,26	4,65	12,65	
5 » 10' — 5 » 30'	6,0	0,30	4,61		
5 » 30' — 5 » 50'	6,9	0,35	4,81	12,80	
5 » 50' — 6 » 10'	4,0	0,20	4,76	12,80	

Dieselbe ist nothwendig, um den normalen Verhältnissen zu entsprechen, und um den Leberzellen ausgiebige Gelegenheit zu gewähren, möglichst viel Zucker behufs Umwandlung in Glykogen an sich zu reissen. Geschieht die Infusion zu schnell, etwa in wenigen Minuten, so entgeht, wie ein später mitzutheilender Versuch zeigen wird, von vornherein ein grosser Theil des Zuckers der Leber und häuft sich im Organismus anderwärts an. Trotz der langsamen Zufuhr des Zuckers ändert sich die Ausflussmenge der Lymphe ganz ausserordentlich, denn die Beschleunigung erreicht so grosse Werthe wie das Sechsfache und Vierfache. Nun sind eben wegen der sehr allmählichen Zuckerzufuhr die bei rascher Injection hyperisotonischer Lösungen

in Betracht kommenden Momente ausgeschlossen; es kann nicht zu einer starken Diffusion in Folge plötzlich stark erhöhten osmotischen Druckes, und es kann auch nicht zu hydrämischer Plethora mit consecutiv gesteigertem Capillardruck kommen. Das lehrt auch schon das Verhalten der Concentration der Lymphe, welche trotz der namhaften Beschleunigung constant bleibt. Da diese Constanz der Concentration gegenüber der sonst bekannten Lymphbeschleunigung das Wichtigste an den hier erhaltenen Ergebnissen ist, haben wir noch durch Bestimmung des Stickstoffgehaltes der Trockensubstanz festgestellt, dass gerade der Procentgehalt der stickstoffhaltigen Bestandtheile der Lymphe ein unverminderter bleibt. Absolut genommen gelangt also in die Lymphe mehr Flüssigkeit und mehr organische stickstoffhaltige Substanz. Es ist nach allem, was schon gesagt wurde, überflüssig, nach einer anderen Ursache für die geschilderten Erscheinungen zu suchen als diejenige, welche mit Sicherheit vorhanden ist, nämlich die Glykogenie der Leber.

Da der physiologische Process der Zuckerumwandlung in der Leber die Bildung vermehrter, in ihrer Concentration sich gleichbleibender Lymphe bedingt, ist der Zusammenhang von normaler Zellarbeit mit Lymphbildung für einen neuen Fall erwiesen. Damit ist aber zugleich eine der »physiologischen Componenten« der Lymphbildung nach intravenöser Zuckerinjection zum ersten Male klar an das Licht gebracht worden. Ihr Vorhandensein ist bis jetzt durch die angewandte Infusionsmethode verdeckt worden, denn gegenüber dem gewaltigen Flüssigkeitstransport in die Lymphe, welchen rapide Injection sehr grosser Zuckermengen in eine periphere Vene im ganzen Körper auslöst, verschwindet der Antheil, welchen die hier in Betracht kommende Leberthätigkeit an der Lymphbildung nimmt. Auch dann, wenn der Zucker zu rasch in die Leber eingeführt wurde, fanden wir, dass zunächst die Lymphmenge stark zunahm, dafür aber auch die Concentration sich entsprechend minderte, und dass erst nach einiger Zeit diese »physikalische Componente« des Vorgangs zurücktrat. (Wir sehen im Augenblicke davon ab, dass, wie der Eine von uns und W. Gies in der dritten Mittheilung wahr-

scheinlich machte, auch diese Erscheinungen nicht so einfach physikalisch bedingt sind, wie vor kurzem meist angenommen wurde.)

Wenn wir auch hier aus der Art der Lymphbildung einen Rückschluss auf die Vorgänge in der Entstehungsstätte machen wollen, so dürfen wir schliessen, dass im Vergleich z. B. zur Umwandlung von Ammonsalzen in Harnstoff die Arbeit der Leber bei der Glykogenie eine geringere ist. Das entspricht wohl auch der verschiedenen Energie, welche für die beiden chemischen Processe erforderlich ist. Die vermehrte Bildung einer Lymphe gleichbleibender Concentration, wie wir sie experimentell bei intraportaler Zuckerinjection beobachtet haben, gibt wohl im Wesentlichen die Ereignisse wieder, welche bei normaler Glykogenie statt haben.

3. Lymphbildung bei Zufuhr von assimilirbaren Eiweisskörpern in die Leber.

Da die Pfortader der Weg ist, welchen normaler Weise der grössere Theil[1]) des resorbirten Eiweisses einschlägt, muss die Leber eine Rolle bei der Assimilation der Eiweisskörper besitzen. Aus diesem Grunde glaubten wir auch, die Lymphbildung bei diesem Falle von Leberarbeit in das Bereich der Untersuchung ziehen zu sollen. Intravenöse Eiweissinjectionen sind schon von Heidenhain und von dem einen von uns in ihrem Einfluss auf die Lymphbildung geprüft worden. Aber es waren sowohl der gewählte Injectionsweg ein nicht physiologischer, wie auch die injicirten Eiweisskörper für den Organismus heterogene und nicht assimilirbare. Solche Stoffe sind aber Gifte, welche, wie in der früheren Mittheilung auseinandergesetzt wurde, principiell nicht anders wirken wie die Lebergifte, Heidenhain's-Lymphagoga I. Classe. Die Frage des Verhaltens der Eiweisskörper bei intra-

1) Wir legen Werth darauf, hervorzuheben, dass der Eine von uns und Barbèra in der Mittheilung »Ueber die Resorption des Nahrungseiweisses durch die Lymphwege« im Centralblatt für Physiologie 1897 geschrieben: »Der Brustgang betheiligt sich also nach Eiweissnahrung an der Fortführung des Eiweisses in das Blut, wenn auch in geringer Menge«. Merkwürdiger Weise sind gerade die letzten Worte mehrfach ganz übersehen worden, so jüngst von P. A. Levene, was zu missverständlichen Auffassungen führt.

venöser Injection ist aber durch die Studien von Munk und Lewandowsky[1]) und von Thompson[2]) in eine neue Phase getreten. Denn diese Forscher konnten zeigen, dass gewisse Eiweisskörper, entgegen früheren Anschauungen, auch nach intravenöser Injection assimilirt werden. Ein solcher Stoff, welcher demnach nicht als Gift im alten Sinne bezeichnet werden kann, ist beispielsweise das Caseïn. Wir benutzten diesen Körper zu unseren Versuchen; durch die Güte von Herrn Professor Heffter stand uns ein reines, fettfreies Präparat von Caseïn zur Verfügung. Wir verwendeten eine Lösung von Caseïn in 1 proc. $Na_2 CO_3$ Lösung. Seitdem der Nachweis geliefert worden ist, dass Caseïn assimilirt wird, kann die Injection dieses Stoffes so gut als ein Anregungsmittel physiologischer Organarbeit angesehen werden wie diejenige von Ammoniaksalzen und Zucker. Der Unterschied gegenüber den letztgenannten Eingriffen besteht wesentlich darin, dass wir nicht in der Lage sind anzugeben, welchen chemischen Processen der in die Leber gelangte Eiweisskörper unterworfen wird. Die Existenz derselben, welche an und für sich nicht zweifelhaft ist, da die Leber an den für die Assimilation des Caseïns unumgänglichen Processen einen Hauptantheil besitzen muss, kann durch die Beobachtung der eventuellen Beeinflussung des Lymphstroms eine neue Bekräftigung erhalten. Das Verhalten des Lymphstroms ergiebt sich aus den in Tabelle VI mitgetheilten Versuchen.

(Siehe Tabelle S. 358.)

Die Erscheinungen, welche auftreten, verhalten sich ganz so, wie erwartet werden durfte. Da heterogene und giftige, nicht assimilirbare Eiweisskörper eine sehr starke Vermehrung und Concentrirung der Lymphe auslösen, konnte vermuthet werden, dass heterogene, aber ungiftige, assimilirbare Eiweissstoffe zu Aenderungen in der Lymphbildung Veranlassung geben würden ähnlicher Art, aber nicht von so grossem Umfange. Das ist in

1) J. Munk u. M. Lewandowsky, Ueber die Schicksale der Eiweissstoffe nach Einführung in die Blutbahn. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiologische Abtheil. 1899. Suppl.-Bd. S. 73.

2) W. H. Thompson, Contributions to the physiological effects of peptone etc. V. Journ. of Physiol. XXV. 3. p. 179.

Tabelle VI.

Versuch I. Hund 8,5 kg. 12 cg Morphium.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Procentgehalt an Stickstoff der Tr.-Subst.	Bemerkungen
3h 40' — 4h	2,6	0,13	5,96		Während dieser Periode fand mehrfacher Druck auf das Abdomen statt.
4 » — 4 » 20'	4,7	0,24	6,18	12,80	4 h 2' — 17'. 10 ccm Caseïnlösung (5 g Caseïn in 150 ccm 1 proc. Na_2CO_3-Lösg.) in die V. lienalis.
4 » 20' — 4 » 35'	6,75	0,42	7,02	14,01	Diese Lymphportion war auch am folgenden Tage noch ungeronnen.
4 » 35' — 4 » 45'	3,9	0,39	6,86		
4 » 45' — 5 » 6'	9,0	0,43	6,30	13,30	4 h 46' — 5 h 2'. 10 ccm Caseïnlösung in die V. lienalis.
5 » 6' — 5 » 30'	10,0	0,42	6,20		5 h 6' — 30'. 10 ccm Caseïnlösung in die V. lienalis.
5 » 30' — 5 » 50'	9,4	0,47	5,88	13,60	
5 » 50' — 6 »	5,0	0,50	5,82		5 h 50' — 58'. 17 g Traubenzucker in 90 ccm Kochsalzlösung in die V. lienalis.
6 » — 6 » 10'	10,0	1,0	5,78	13,45	

Versuch II. Hund 11,5 kg. 12 cg Morphium.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Procentgehalt an Stickstoff der Tr.-Subst.	Bemerkungen
5h — 5h 30'	1,6	0,05	6,01		Das Meiste nur auf Pumpen ausgeflossen.
5 » 30' — 6 »	3,7	0,12	5,81		5 h 30' — 59'. 35 ccm Caseïnlösung (5 g Caseïn i. 150 ccm 1 proc. Na_2CO_3-Lösung) in die V. lienalis.
6 » — 6 » 30'	5,8	0,19	6,21	12,60	
6 » 30' — 6 » 55'	6,2	0,21	6,28		
6 » 55' — 7 » 15'	9,0	0,45	5,45		6 h 55' — 7 h 10'. 24 g Traubenzucker in die V. lienal.
7 » 15' — 7 » 25'	8,9	0,89	4,39	11,30	
7 » 25' — 7 » 35'	12,2	1,22	5,01	12,50	
7 » 35' — 7 » 45'	4,0	0,40	5,15		Alle Bestimmungen wurden am klaren, centrifugirt. Serum ausgeführt.

der That der Fall. Die Beschleunigung des Lymphstroms nach Caseïninjection ist eine sehr ausgeprägte und beläuft sich auf das Drei- bis Vierfache. Der Erfolg des Eingriffs trat in diesen Versuchen um so schärfer zu Tage, als in Folge der tiefen Narkose, neben anderen Umständen wie längeres Fasten, die Lymphbildung auf ein Minimum herabgesunken war, und die Beobachtung dieses Verhaltens über eine längere Periode absichtlich ausgedehnt wurde.

Auch der Procentgehalt an festen Substanzen ist sichtlich gestiegen, was namentlich im ersten Versuche gut hervortritt. An dieser Steigerung betheiligen sich, wie das Verhalten des Stickstoffs in der Trockensubstanz lehrt, vor allem die stickstoffhaltigen Bestandtheile des Lymphserums (die Bestimmungen wurden an centrifugirtem Serum ausgeführt), also wohl die Eiweisskörper. Es ist besonders bemerkenswerth, wie geringe Mengen von Caseïn genügten, um die geschilderten Wirkungen auszulösen.

Sie sind viel zu klein, um etwa die Steigerung des Procentgehaltes der Lymphe zu erklären. Auffallend war auch, dass eine Lymphportion, und zwar gerade die concentrirteste, ihre Gerinnungsfähigkeit völlig einbüsste, die anderen Lymphportionen dieser Versuchsreihe zeigten nur eine verzögerte Gerinnung. Wir sind dieser Abnahme der Gerinnungsfähigkeit schon öfters begegnet und haben sie neuerdings als eine Folge von Reizungsvorgängen in der Leber kennen gelernt, Reizungsvorgänge, welche den Uebertritt eines die Gerinnung beeinflussenden Stoffes aus der Leber in die Lymphe veranlassen müssen. Das Auftreten dieses Phänomens in den vorliegenden Versuchen legt demnach dafür Zeugnis ab, dass der Eintritt von Caseïn in die Leber eventuell eine intensive Reizung setzen kann, was bei einem immerhin heterogenen Eiweisskörper nichts sonderlich Auffallendes hat. Im Uebrigen folgt aus den Erfahrungen am Lymphstrome, dass demselben eine Stoffwechselthätigkeit in der Leber zu Grunde liegen muss. Da die Caseïninjection in die Leber die fast völlig darniederliegende Lymphbildung momentan ganz beträchtlich hob, muss die Arbeit der Leber bei der Aufnahme des Caseïns selbst eine starke sein. Die hier stillschweigend vorausgesetzte Verknüpfung von Leberarbeit und Lymphbildung ist die nächstliegende Annahme; irgend ein mechanisches Moment wie Blutdrucksteigerung oder passiv vermehrte Gefässdurchlässigkeit kann ernstlich hier nicht in Frage kommen; dafür liegt weder in der Natur der injicirten Substanz und ihren Folgen für den Organismus noch in den Eigenschaften der unter seinem Einflusse gebildeten Lymphe die mindeste Veranlassung vor.

In beiden mitgetheilten Versuchen wurde in einem späteren Stadium eine Injection einer relativ grossen Zuckermenge innerhalb weniger Minuten angeschlossen. Da unter solchen Bedingungen ein grosser Theil des Zuckers nicht sofort von der Leber aufgegriffen und verarbeitet wird, reichert sich das Blut mit Zucker an und gibt denselben in bekannter Weise mit grosser Geschwindigkeit an den verschiedensten Orten an die Gewebsspalten ab; es muss also in gleichfalls bekannter Weise zu grosser Vermehrung der Lymphmenge unter gleichzeitigem erheblichen Sinken des Procentgehaltes an festen Substanzen kommen. In Bezug auf die Mengenverhältnisse tritt in der That das erwartete Verhalten ein; nicht ganz so steht es mit den Concentrationsverhältnissen. Zwar nimmt in einem der beiden Versuche die Concentration sehr rasch und sehr erheblich ab; aber ebenso rasch erhebt sich dieselbe wieder, während sie in dem anderen Versuche trotz einer mehr wie siebenfachen Beschleunigung nur in einem unverhältnissmässig geringfügigen Maassstabe sinkt. Wir vermuthen, dass sich in diesem Verhalten der Concentration das Walten der »physiologischen Componente« wiederspiegelt, welche wir in dem voraufgegangenen Abschnitte über die Glykogenie geschildert haben. Vorausgesetzt dass diese Annahme zutreffend ist, so folgt aus den vorliegenden Versuchen, dass die directe Zuführung eines Stoffes zu einem Organe, in welchem derselbe physiologischen Umsetzungen unterworfen wird, selbst unter ungünstigen, d. h. anormalen Verhältnissen Aufschluss über biologische Vorgänge in der Lymphbildung geben kann.

Bemerkungen über die Brustganglymphe bei Verdauung und Resorption.

Die Verhältnisse des Lymphstroms aus dem ductus thoracicus während der normalen Verdauung und Resorption gehören eigenthümlicher Weise zu den am wenigsten aufgeklärten Gebieten der Lymphlehre. Im Allgemeinen gilt wohl zu Recht bestehend, dass bei Fettnahrung und gemischter Kost die aus dem ductus thoracicus fliessende Lymphmenge wächst, während für die

Kohlehydraternährung dies nach v. Mering[1]) noch zweifelhaft ist. Doch gibt es in der Literatur auch vereinzelte Angaben, denen zu Folge der Lymphstrom nüchterner Thiere nicht viel weniger mächtig sein kann als derjenige in Verdauung begriffener. In einer früheren Mittheilung war schon darauf hingewiesen worden, dass aus dieser Annahme für jedwede Theorie der Lymphbildung, der mechanischen sowohl wie der secretorischen und der cellularphysiologischen, ernstliche Schwierigkeiten erwachsen. Für die mechanische beispielsweise deshalb, weil die Verhältnisse des Kreislaufs in den Unterleibsorganen in sehr machtvoller Weise in derjenigen Weise sich umgestalten, wie sie für die mechanisch erklärte Lymphbildung die denkbar günstigste ist. Man hätte daher von den Vertretern der mechanischen Lymphtheorie erwarten können, dass sie das angebliche Versagen in dem vielleicht wichtigsten Falle aufgeklärt hätten. Von Heidenhain, dem Begründer der secretorischen Lymphtheorie liegt keine Aeusserung zur Angelegenheit vor. In einer kurzen Mittheilung im Centralblatt für Physiologie[2]), sowie in unserer ersten Mittheilung hatten wir den Nachweis geführt, dass bei der Verdauung und Resorption des Eiweisses die Menge und der Trockengehalt der aus dem Brustlymphgange fliessenden Lymphe bedeutend wuchs. Diese Thatsache steht im Einklange mit einem Postulate unserer theoretischen Anschauungen; da die Verdauung und Resorption des Eiweisses mit Zellarbeit des Darmes und seiner Drüsen verknüpft ist, musste eine Beeinflussung des Lymphstroms erwartet werden. Die in den voraufgegangenen Abschnitten berichteten Beobachtungen werfen nun von einer neuen Seite Licht auf das in Rede stehende Problem. Mit dem Nachweise, dass bei der Harnstoffbildung, bei der Glykogenie und dem Eintreten von Eiweiss in die Leber auf dem Wege der Pfortader Bildung vermehrter und zum Theile auch stoffreicherer Lymphe statt hat, ist zugleich der Nachweis geliefert, dass schon bei Theilprocessen

1) v. Mering, Ueber die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle. du Bois' Archiv f. Physiol. 1877, S. 379.

2) L. Asher u. A. G. Barbèra, Ueber die Resorption des Nahrungseiweisses durch die Lymphwege. Centralbl. f. Physiol. 1897, H. 13.

der Verdauungs- und Resorptionsthätigkeit die Beeinflussung des Lymphstroms manifest wird. Dass in viel höherem Grade dies bei normalem Verlaufe des gesammten Vorganges der Fall sein muss, kann hiernach nicht zweifelhaft sein, und es liefern daher unsere Versuche einen erwünschten Beitrag zur Aufklärung der Lymphbildung im Zustande der Verdauung. Das angebliche, allerdings thatsächlich beobachtete Gleichbleiben des Lymphstromes im nüchternen und nicht nüchternen Zustande birgt bei näherer Ueberlegung Räthsel, welche noch zu lösen sind. Die Schwierigkeiten für die Vertreter mechanistischer Anschauungen haben wir oben schon gestreift; zu deren Beseitigung beizutragen haben wir von unserem Standpunkte aus keine Veranlassung. Hingegen klärt sich der Widerspruch einigermaassen auf, wenn dem von uns so oft betonten Gesichtspunkte, dass Arbeit der Organe und Lymphbildung auf das Engste zusammengehören, bei der Beurtheilung von Beobachtungen der Lymphe des Brustganges genügend Rechnung getragen wird. Beim nüchternen Thiere befinden sich die Organe der Eingeweide nicht im Zustande der Ruhe; Harnstoffbildung und, in gewissem Grade, Glykogenie finden beispielsweise noch statt. Auch ist in den betreffenden Versuchen, wo beim nüchternen Thiere ein recht starker Lymphstrom aus dem ductus thoracicus verzeichnet wird, der Umfang des anderweitigen Stoffwechsels, welcher in den ersten 48 Stunden der Nahrungsentziehung, der gewöhnlichen Versuchszeit, ein unter Umständen sehr erheblicher und im einzelnen vorläufig noch gar nicht näher übersehbar ist, nicht berücksichtigt worden. Da bei den Stoffwechselvorgängen des im Beginne einer Hungerperiode befindlichen Thieres die Leber höchst wahrscheinlich eine wesentliche Rolle spielt, kann dieses Organ allein die Quelle eines ergiebigen Lymphstroms werden. Diese Betrachtungen, welche wegen der von anderen Vorstellungen geleiteten Fragestellung nicht ohne Unrecht früher ferne lagen, sollen zeigen, dass die blosse Constatirung des nüchternen Zustandes eines Versuchsthieres ungenügend zur Analyse des experimentell beobachteten Lymphstroms ist; ferner dass Vergleiche über die Wirkungen verschiedener Zustände nur an demselben Thiere angestellt werden dürfen. Die Angaben der älteren

Arbeiten beziehen sich überwiegend auf Vergleiche an verschiedenen Thieren.

Die Concentrationsverhältnisse, welche an der Lymphe während der Harnstoffbildung und dem Eiweisstransport zur Leber beobachtet wurden, werfen auch ein Streiflicht auf die letzter Zeit wiederum discutirte Frage nach dem Eiweissgehalt der Lymphe bei der Eiweissresorption. Nachdem in der citirten Mittheilung im Centralblatt Barbèra und der Eine von uns gezeigt hatten. dass bei der Resorption von Eiweiss die Menge und der Procentgehalt der Lymphe an festen Substanzen und Stickstoff wachsen, haben diese Thatsachen Widerspruch erfahren. (Da von A. G, Barbèra in einiger Zeit eine abermalige Experimentaluntersuchung über diesen Gegenstand vorliegen wird, soll dessen Kritik der Einwendungen hier nicht vorgegriffen werden. Nur auf einen Punkt wollen wir hier eingehen. J. Munk berechnet aus unseren Versuchsangaben, dass selbst bei einer übergrossen Gabe von Eiweiss weniger als $^{1}/_{15}$ des resorbirten Eiweisses den Lymphweg eingeschlagen habe. Bei dieser Berechnung sind aber zwei Dinge übersehen worden. Erstens wog der Versuchshund nicht 20 Kilo, wie Munk annimmt, sondern 26 Kilo; zweitens schrieben wir, dass »etwa« 70 g Eiweiss resorbirt waren. Munk's Berechnungen, welche übrigens wegen der schätzungsweise angebbaren Eiweissresorption von uns absichtlich unterlassen wurden, wären dementsprechend richtig zu stellen.) Nun ergiebt sich erneut die Richtigkeit der damals beobachteten Thatsachen mit einem gewissen Zwange aus den eben berührten Concentrationsverhältnissen der jetzt vorgelegten Versuche. Bei der Resorption von Eiweiss passirten das Eiweiss und Abbauproducte desselben durch die Leber und kurze Zeit darauf muss vermehrte Harnstoffbildung einsetzen, Vorgänge, von denen wir erfahren haben, dass sie zur Steigerung des Eiweissgehalts Lymphe beitragen können. Im Besitze dieser Erkenntniss sind wir berechtigt, erst recht an der Lehre festzuhalten, dass während der Verdauung und Resorption des Eiweisses im ductus thoracicus Lymphe strömt, deren Eiweissgehalt vermehrt ist. Gerade solche Versuche, welche nach dieser Richtung hin negativ ausfallen, bedürfen dringend der Aufklärung und

können, jetzt weniger noch als früher, als Ausdruck normaler Zustände angesehen werden. Unsere heutigen Erfahrungen lassen es aber gerathen erscheinen, in der Resorption eines kleinen Theiles des Nahrungseiweisses nicht die einzige Quelle für die thatsächlich beobachtbare absolute und procentige Steigerung des Eiweissgehaltes der Lymphe nach Eiweissnahrung zu suchen, sondern daneben, wenn nicht vor allem, auch noch in den Stoffwechselvorgängen in der Leber, welche Lymphbildung auslösen und begleiten.

Ueber den Zusammenhang zwischen Pankreasthätigkeit und Lymphbildung.

Da die specifische Thätigkeit der Speicheldrüse in so ausserordentlich überzeugender Weise Einfluss auf die Lymphbildung besitzt, ist das gleiche Verhalten in Bezug auf die Thätigkeit des Pankreas wohl zu erwarten, das um so mehr, als die chemischen Processe dort vielgestaltiger und energischer sind. Hingegen ist es viel schwieriger, die Pankreasdrüse nach Belieben experimentell zur physiologischen Thätigkeit zu zwingen. Hierzu kommt noch, dass wir nicht wissen, in welchen Zeitpunkt die Hauptarbeitsleistung der Drüse zu verlegen ist, ob zur Zeit der regsten Absonderung ihres Secretes oder zur Zeit, wo die Vorstufen der verschiedenen Verdauungsfermente in den Zellen gebildet werden; ferner darf nicht vergessen werden, dass die Pankreasdrüse eine bedeutungsvolle innere Secretion besitzt, deren zeitlicher Verlauf ganz unbekannt ist. Den Bemühungen Palow's verdankt man die Kenntniss der Ursachen, weshalb das Pankreas sich Versuchseingriffen gegenüber so spröde erweist: der nervöse Mechanismus, welcher den Absonderungsvorgang beherrscht, versagt oft bei geringfügigen Eingriffen und fast immer bei grösseren, wie z. B. bei Anlegung einer temporären Fistel. Aus diesem Grunde haben wir auf eine Controlle der Pankreasabsonderung durch eine temporäre Fistel ganz verzichtet und uns begnügt, zur Erregung der Pankreasthätigkeit denjenigen physiologischen Reiz anzuwenden, welchen Pawlow als den bewährtesten gefunden hat. Dieser normale Reiz ist die Erregung der Darmschleimhaut durch Salzsäure in

der Concentration, welche derselben im Magensaft zukommt. Behufs Anwendung dieser Methode haben wir die Salzsäurelösung, der wir eine Prise Witte'schen Peptons zufügt, mit der Magensonde in den Magen eingeführt: die Benutzung des Cowl'schen Kopfhalters mit Maulsperrvorrichtung ist hierzu sehr bequem. Der Lymphstrom des ductus thoracicus wurde in der gewöhnlichen Weise beobachtet. Die Ergebnisse der versuchten Anregung der Pankreasthätigkeit auf den Lymphstrom finden sich in Tabelle VII. Zum Verständnisse sei noch vorausgeschickt, dass

Tabelle VII.

Versuch I. Hund 10 kg. Morphium und Aether; sehr tiefe Narkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
11h 10' — 11h 25'	4,3	0,29	5,47	Ab u. zu muss gepumpt werden.
11 » 25' — 11 » 40'	2,5	0,17	5,32	
11 » 40' — 11 » 55'	2,6	0,17	5,22	11 h 41'—47'. 150 ccm 1 proc. Salzsäure in den Magen.
11 » 55' — 12 » 30'	4,5	0,13	5,17	12 h 20'—26'. 150 ccm 1 proc. Salzsäure in den Magen.
12 » 30' — 1 »	4,2	0,14	5,73	
1 » — 1 » 30'	4,75	0,16	5,65	

Versuch II. Hund 7 kg. Ruhige Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
9h 46' — 9h 56'	1,0	0,10	4,39	
9 » 56' — 10 » 10'	2,0	0,15		Während dieser Zeit wurde die Magensonde unter Bewegungen des Thieres eingeführt; daher scheinbare Beschleunigung.
10 » 10' — 10 » 20'	1,3	0,13	4,10	10 h 10'—14'. 150 ccm 1 proc. Salzsäure in den Magen.
10 » 20' — 10 » 35'	2,3	0,15		
10 » 35' — 11 »	4,0	0,16	4,01	
11 » — 11 » 15'	2,6	0,17	4,01	
11 » 15' — 11 » 40'	6,75	0,27	4,38	11 h 15'—18'. 100 g Traubenzucker in den Magen.
11 » 40' — 12 »	3,30	0,17	4,57	
12 » — 12 » 20'	2,45	0,12		
12 » 20' — 1 » 20'	6,80	0,11	4,66	

Versuch III. Hund 12 kg. Morphiumnarkose.

Zeit	Lymphmenge in ccm	Lymphmenge pro Min. in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Bemerkungen
10h 2' — 10h 32'	2,3	0,077	6,06	Fliesst fast nur auf Pumpen.
10 » 32' — 11 » 15'	4,6	0,11	5,74	150 ccm 1 proc. Salzsäure in den Magen. Lymphe fliesst ganz von selbst.
11 » 15' — 11 » 55'	3,1	0,078	5,51	

nach Pawlow's Erfahrungen die Absonderung des pankreatischen Saftes sofort nach der Einführung von Salzsäure anhebt und etwa eine Stunde lang andauert.

Von den drei hier mitgetheilten Versuchen zeigt der erste am wenigsten einen deutlichen Einfluss des Eingriffes, ausser der plötzlichen und anhaltenden Steigerung des Procentgehaltes, welche mit einer entschiedenen Besserung des Lymphstromes zusammenfällt. Hingegen ist im zweiten und dritten Versuche unverkennbar, dass zur Zeit, wo in Folge der Einwirkung der verdünnten Salzsäure die Absonderung pankreatischen Saftes zu erwarten stand, vermehrte Lymphbildung stattfindet. Die Vermehrung beträgt über 50 Procent des Ruhewerthes, so dass auf Grund dieser Thatsache erklärt werden darf, dass normale Thätigkeit der Pankreasdrüse mit vermehrter Lymphbildung einhergeht. Man wird nicht übertriebene Anforderungen an den Umfang dieser Vermehrung stellen dürfen, wenn die Versuchsbedingungen nicht ausser Acht gelassen werden. Der Umstand, dass ein narkotisirtes und operirtes Thier benutzt werden muss, wird hemmend auf die Pankreasabsonderung einwirken; ferner wird durch Salzsäurezufuhr in den Magen nicht die Gesammtthätigkeit der Drüse geweckt, sondern nur eine nach ihrer Arbeitsintensität nicht näher abwerthbare Production bestimmter Bestandtheile des normalen Secretes. So betrachtet sind die Versuche hinreichend beweiskräftig; durch Controllversuche kann man sich leicht überzeugen, dass die Einführung von einigen hundert Cubikcentimetern Wassers den Magen keinen Einfluss auf den Lymphstrom besitzt.

Nur im Vorübergehen wollen wir auf den zweiten Versuch der vorstehenden Tabelle hinweisen, wo vom Magen aus die Resorption von Zucker angestrebt wurde. Bei einer anderen Gelegenheit wird ausgeführt werden, dass die Resorption bei einem operirten und narkotisirten Thiere eine äusserst in die Länge gezogene ist und daher Beobachtungen ihres Einflusses auf die Lymphbildung oft vergeblich sind. Hier ist das nicht der Fall; die Lymphbildung ist vermehrt im Vergleich zum Ruhezustand und die Concentration auf das Bestimmteste erhöht. Die Dinge liegen also ganz ähnlich wie bei den früheren Glykogenversuchen.

Bemerkungen über die Folgen intravenöser Zuckerinjection.

Während in dieser Mittheilung eine der physiologischen Componenten der Lymphbildung nach intravenöser Zuckerinjection in dem Einflusse der Glykogenie erkannt worden war, hatten die Erfahrungen unserer voraufgegangenen Arbeit gezeigt, dass zwischen dem erhöhten Capillardruck nach Zuckerinjection und der vermehrten Lymphbildung gar kein Zusammenhang bestände. Aus Anlass anderweitiger Versuche war uns Gelegenheit geboten, diesen nicht unwichtigen Nachweis von einer anderen Seite her zu ergänzen. Starling[1]) hat seiner Zeit einen sehr instructiven Versuch angegeben, aus welchem die Abhängigkeit der Lymphbildung vom Blutdrucke nach Zuckerinjection hervorzugehen schien. Er entzog dem Versuchsthiere erst eine bestimmte Menge Blutes und injicirte dann soviel Zucker, dass der Berechnung nach, aus osmotischen Gründen, gerade soviel Wasser in die Blutgefässe angezogen wurde, als das Blut Flüssigkeit vorher verloren hatte; dann unterblieb die hydrämische Plethora, der erhöhte Capillardruck — und auch die vermehrte Lymphbildung. Starling konnte mit Recht darauf hinweisen, wie sehr sein Experiment dagegen zu sprechen schien, dass etwa der Reiz der concentrirten Zuckerlösung auf die Capillarendothelien zur Lymphbildung erregend wirke, vielmehr alles auf den Zusammenhang zwischen Lymphbildung und Blutdruck hindränge. Davon kann mit Fug jetzt nicht mehr die Rede sein; die Ursache des Fortfalls der vermehrten Lymphbildung in Starling's Versuch muss in etwas anderen gesucht werden. Schon früher hatten wir gezeigt, dass unter Starling's Versuchsbedingungen die vermehrte Drüsenabsonderung, welche sonst nach Zuckerinjection auftritt, unterbleibt. Für die Lymphbildung, deren weitgehende Analogie mit der Secretion in unserer dritten Mittheilung dargelegt werden konnte, hatten wir ein Moment erkannt, welches unbedingt erforderlich war, nämlich den Austritt des Zuckers aus den Gefässen. Diesem Punkte haben wir daher unser Augenmerk zugewandt und gefunden, dass bei Ein-

1) E. H. Starling, On the mode of action of lymphagogues. Journ. of Physiol. 1894, Vol. XVII p. 30.

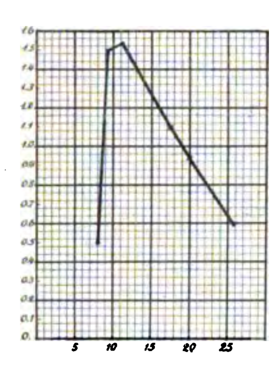
haltung der Bedingungen des Starling'schen Versuches der Austritt des Zuckers aus den Blutgefässen ganz anders verläuft als bei den sonstigen Zuckerinjectionsexperimenten. Wie es sich bei den letzteren verhält, darüber liegen sehr genaue Angaben von Cohnstein[1]) vor: Der Austritt des Zuckers erfolgt gerade in den ersten zehn bis fünfzehn Minuten mit ausserordentlicher Geschwindigkeit, so dass die Concentration des Blutes an Zucker von Minute zu Minute rapid sinkt. Wir führen zur Veranschaulichung des Sinkens der Zuckerconcentration im Blute fünf Beispiele von Cohnstein an.

Zeit	Sinken der Zuckerconcentration des Blutes vom Ende der Zuckerinjection an
10' — 22'	Von 0,787 % bis 0,431 %
14,5' — 23'	» 1,181 » » 0,545 »
25,5' — 39'	» 1,204 » » 0,471 »
21' — 30'	» 0,600 » » 0,244 »
3,5' — 15'	» 1,311 » » 0,468 »

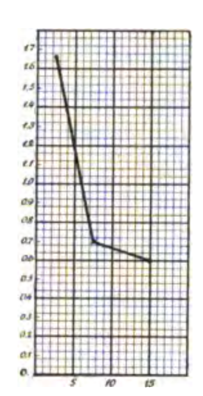
Ganz anders stellt sich dies Verhältniss in den beiden von uns angestellten Versuchen dar, deren Unterschied von den Cohnstein'schen ausschliesslich in der vorherigen Blutentziehung nach Starling's Weise beruht. Man ersieht aus ihnen, dass das Blut sich ganz allmählich nur seines Zuckerüberschusses entledigt. Der Grund, weshalb nach vorheriger Blutentziehung nachfolgende intravenöse Zuckerinjection keine Beschleunigung des Lymphstroms verursacht, ist demnach darin zu suchen, dass zu wenig Zucker in den einzelnen Minuten aus dem Blute austritt, um die Lymphvermehrung auslösen zu können. Zur besseren Veranschaulichung des Unterschieds fügen wir zwei Curven von Cohnstein und unsere beiden Versuche in Curvenform bei. Das Ergebniss dieser letzteren beseitigt einen der letzten Stützpunkte der Filtrationstheorie, denn es lehrt wiederum, wie das Verhalten des Blutdruckes nur als eine Begleiterscheinung und zwar als unwesent-

1) W. Cohnstein, Ueber intravenöse Infusionen hyperisotonischer Lösungen. Pflüger's Archiv Bd. 62 S. 58.

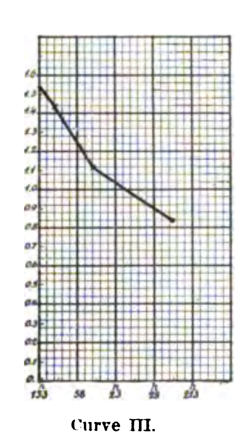
liche auch in dem Starling'schen Controllexperimente aufgefasst werden kann.



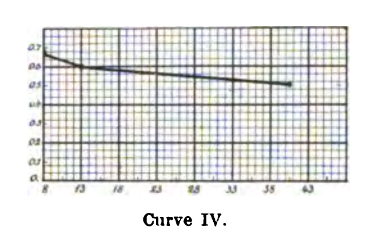
Curve I.
Abfall der Zuckerconcentration nach Cohnstein.



Curve II.
Abfall der Zuckerconcentration nach Cohnstein.



Curve III.
Versuch I. Abfall der Zuckerconcentration im Blute.



Curve IV.
Versuch II. Abfall der Zuckerconcentration im Blute.

Versuch I. Hund 9,5 kg. Morphiumnarkose.

300 ccm Blut aus der Carotis entzogen.

1 h 50'—53' 20 g Zucker in die V. jugularis.

Blut 1.	1 h 53'	45 ccm Blut a. d. Carotis	1,53 %	Traubenzucker
» 2.	1 » 55'	45 » » » »	1,43 »	»
» 3.	2 »	45 » » » »	1,116 »	»
» 4.	2 » 10'	15 » » » »	0,835 »	»

Die Zuckerbestimmungen wurden am Serum ausgeführt.

Versuch II. Hund 4,5 kg. Morphium.

11 h 6' 100 ccm Blut entzogen.
11 h 6'—8' 10 g Traubenzucker in die V. jugularis.

Blut 1.	11 h 8'	39 ccm Blut a. d. Carotis	0,6741 % Traubenzuck.
» 2.	11 » 10'	41 » » » » »	—
» 3.	11 » 13'	41 » » » » »	0,6063 » »
» 4.	11 » 40'	52 » » » » »	0,5056 » »

Dass die Unterschiede in dem Zuckerconcentrationsabfall der Cohnstein'schen und unserer Versuche nicht etwa bloss scheinbare sind, ist leicht ersichtlich. Da das Blut in letzteren Versuchen wegen der Blutentziehung weniger Wasser besitzt, kann allerdings der absolute Zuckergehalt höher als in ersteren sein; aber die relativen Differenzen des Abfalls von Minute zu Minute, auf welche allein es hier ankommt, können hierdurch nicht beeinflusst werden. Eine Erklärung der von uns gefundenen Thatsachen vermögen wir im Augenblick nicht zu geben; es wird besonderer Versuche bedürfen, um zu ermitteln, weshalb der Zucker unter den gewählten Bedingungen so träge die Blutbahn verlässt.

Zusammenfassung und Theoretisches.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchung sind folgende:

1. Die Bildung von Harnstoff aus Ammoniaksalzen in der Leber ist begleitet von gesteigerter Lymphbildung. Die Concentration der Lymphe wird hiebei erhöht und zwar wesentlich durch Vermehrung ihres Eiweissgehaltes. Die Aenderungen in der Menge und Concentration der Lymphe können einen ganz erheblichen Umfang annehmen.
2. Die Bildung von Glykogen in der Leber, hervorgerufen durch Zuckerzufuhr auf dem Wege der Pfortader, veranlasst gleichfalls gesteigerte Lymphbildung. Die Concentration der Lymphe ändert sich dabei nicht; namentlich bleibt der Stickstoffgehalt constant.
3. Wenn ein auch bei intravenöser Injection assimilirbarer Eiweisskörper, wie z. B. Caseïn, durch die Pfortader in die Leber gelangt, veranlasst er die Bildung vermehrter und an Eiweiss reicherer Lymphe.

4. Die Thatsache, dass bei 1 und 3 die Aenderungen im Lymphstrome sehr erhebliche sein können, insbesondere dass der Eiweissgehalt der Lymphe hohe Werthe erreichen kann, lehrt, dass die auslösende Leberarbeit eine sehr intensive ist.
5. Die Aehnlichkeit der Lymphbildung von 1 und 3 in allen Punkten mit der nach der Injection von »Lebergiften« oder Heidenhain's »Lymphagoga 1. Classe« beobachteten legt auf's Neue dafür Zeugniss ab, dass die letzteren ihre Wirksamkeit als lymphtreibende Mittel dem Umstande verdanken, dass sie kräftige Erreger der Leberthätigkeit sind.
6. Bei jeder stärkeren Anregung der Leberthätigkeit mindert sich die Gerinnbarkeit der Brustganglymphe.
7. Die Thatsache, dass Arten der Leberarbeit, welche bei der normalen Verdauung und Resorption, insbesondere bei der Resorption von Eiweisskörpern vorkommen, vermehrte Bildung stickstoffreicherer Lymphe veranlassen, beweist, dass solche Experimente, in welchen während der Eiweissverdauung vermehrter und stickstoffreicherer Lymphstromm beobachtet wird, die normaler Weise zu erwartenden Vorgänge des Organismus wiederspiegeln.
8. Die auf normale Weise erregte Thätigkeit der Pankreasdrüse ist verknüpft mit entsprechend gesteigerter Lymphbildung.
9. Injicirt man intravenös Zucker, nachdem man vorher so viel Blut entzogen hat wie die injicirte Zuckermenge voraussichtlich Wasser auf dem Wege der Diffusion in das Blut treten lässt, so sinkt eigenthümlicher Weise die Zuckerconcentration des Blutes auffallend langsam. Hieraus folgt in Verbindung mit früher erbrachten Beweisen, dass nicht die bei dem geschilderten Versuchsverfahren fehlende Blutdrucksteigerung, sondern der langsame Uebertritt des Zuckers in die Gewebe den Ausfall der Lymphbeschleunigung, welche sonst eintritt, verschuldet.

Aus unseren bisherigen, in den vier Mittheilungen niedergelegten Studien ergiebt sich für die Theorie der Lymphbildung nach wie vor als wichtigster Erfahrungssatz, dass die Lymphe ein Product der Arbeit der Organe ist. Je nach der Intensität der Organarbeit wird sich die Menge und die Concentration der gebildeten Lymphe richten. Das auslösende Moment für die Bildung der Lymphe ist in der specifischen Thätigkeit oder dem Stoffwechsel der Zellen zu suchen. So wünschenswerth es wäre, über den eigentlichen Mechanismus des Vorganges mehr aussagen zu können, so endigt hier doch augenblicklich das experimentell Feststellbare und beginnt die Hypothese. Zwei Möglichkeiten der Hypothese sind vorhanden. Die eine, schon in unserer ersten Mittheilung ausgesprochene, wäre, dass die specifische Thätigkeit der Zellen mit der Ausscheidung von Stoffwechselproducten und Wegnahme von Gewebsflüssigkeitsbestandtheilen verknüpft ist, welche die osmotischen Beziehungen zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit ändern. Es wäre verfrüht und unnöthig, mit Koranyi und Roth ausschliesslich die Zerfallsproducte des Eiweisses als die Regulatoren des osmotischen Processes anzusehen. Es ist nichts weniger als wahrscheinlich, dass jede Organarbeit verknüpft sei mit Eiweisszerfall; gerade in der vorliegenden Arbeit haben wir Lymphbildung bei physiologischen Processen nachzuweisen versucht, bei denen Eiweisszerfall schwerlich eine Rolle spielt. Die andere Möglichkeit wäre, dass die Lymphbildung ein der Secretion analoger Vorgang sei, dass also die specifischen Processe der Zellen, wie sie nach einer Seite hin Secret bildend und fortbewegend wirken, so nach einer anderen Seite hin lymphbildend und fortbewegend. Im Lichte dieser Auffassung wäre der Zusammenhang zwischen Lymphe und Blutflüssigkeit ähnlich wie derjenige zwischen Secret und Blut; auch die Bestandtheile der Secrete stammen in letzter Linie aus dem Blute, und um sie aus dem Blute herauszulesen, gehört die selective Thätigkeit der Zelle, aber anderseits besteht eine weitgehende Unabhängigkeit des eigentlichen secretorischen Aktes von den Kreislaufsverhältnissen. Sehr in das Gewicht für die zuletzt entwickelte Möglichkeit fällt der Umstand, dass

am todten Thiere so viel Parallelismus zwischen Secretion und Lymphbildung besteht, wo also für beide Processe bildende und treibende Kräfte zur Verfügung stehen, ohne dass sie vom Blutdrucke herstammen. Um nicht missverstanden zu werden, sei hinzugefügt, dass die Hervorhebung der Selbstständigkeit der Lymphbildung nicht die Ueberzeugung ausschliesst, dass unter biologischen Verhältnissen der Kreislauf ein wichtiges Glied in der Kette der Bedingungen für die Lymphbildung sei. Die vorgetragenen Möglichkeiten sind, wir betonen es, Hypothesen. Es scheint uns gerathen, dessen eingedenk zu sein, damit nicht etwa der Wunsch, im Besitze anscheinender Klarheit über den eigentlichen Mechanismus der Lymphbildung zu sein, das Fortschreiten zur ferneren, experimentellen Fragestellung hemme. Wir begnügen uns, als einzig Gesichertes die Thatsache hinzunehmen, dass die Lymphe ein Product der Arbeit der Organe sei. Diese Erkenntniss leitet zu einer Kernfrage auf dem Gebiete der Erforschung des Lymphsystems über, der Function der Lymphdrüsen.

Die Mittel zur Ausführung dieser Untersuchung sind von der hohen Königlichen Akademie der Wissenschaften zu Berlin gewährt worden.

Ueber die Bildung von Glykogen nach Galactose-fütterung.

Von

Ernst Weinland.

(Aus dem physiologischen Institut zu München.)

Beim Hunde, bei welchem der Milchzucker durch ein vom Pankreas und von der Darmschleimhaut producirtes Ferment in Dextrose und Galactose gespalten wird, erfolgt die Bildung von Glykogen in der Leber nach Darreichung von Milchzucker per os; beim erwachsenen Kaninchen aber, bei welchem sich — bei gewöhnlicher milchfreier Fütterung — keine derartige milchzuckerspaltende Lactase im Dünndarm vorfindet, erfolgt die Bildung von Glykogen nach Darreichung von Milchzucker per os nicht.

Darnach kann man der Ansicht sein, dass die Bildung oder Nichtbildung von Glykogen aus Milchzucker davon abhänge, ob der Milchzucker im Darm in Dextrose und Galactose gespalten wird oder nicht. Die Frage nach der Bildung von Glykogen aus Milchzucker nach Darreichung per os zerlegt sich in diesem Sinne für jede Thierart in die beiden Fragen:

1. Bildet sich im Darm für gewöhnlich Lactase, bezw. kann dieselbe durch eine bestimmte Ernährung hervorgerufen werden, oder ist auch dies nicht möglich? und 2. sind Galactose und Dextrose Glykogenbildner?

Auf die erste Frage und die Wege zu ihrer Beantwortung gehe ich hier nicht ein; die zweite Frage ist bekanntlich, was den Traubenzucker betrifft, für Säugethiere, Vögel etc. längst entschieden, nur soweit sie die Galactose angeht, dürfte ihre Beant-Beantwortung noch schwankend sein[1]).

C. Voit[2]) (Dr. Otto) fand beim Huhn nach Fütterung mit 55 g Galactose in 8stündigem Versuch nur 0,67 g Glykogen in der Leber, im übrigen Körper 0,62 g Glykogen, bei einem 2750 g schweren Kaninchen nach einer Gabe von 68,2 g Galactose nach 8 Stunden 0,87 g Glykogen in der Leber, und 0,65 g Glykogen im übrigen Körper, also nur eine geringe Glykogenmenge gegenüber der Glykogenanhäufung, die sich nach Fütterung mit Dextrose, Lävulose oder Rohrzucker vorfand (10—16% in der Leber gegenüber 1,3—1,5%).

Seiner Berechnung der Glykogenmenge, die möglicher Weise aus dem zerlegten Eiweiss entstanden sein konnte, legte C. Voit den äussersten möglichen Werth zu Grunde, den er erhielt, wenn er sämmtlichen Kohlenstoff am Eiweiss, soweit er nicht im Harn erschien, in Glykogen umgesetzt annahm. Er erhielt alsdann für's Kaninchen das Verhältniss Glykogen : N des Harns = 5,7 : 1; dieses Verhältniss erreichte die gebildete Glykogenmenge bei diesen Versuchen lange nicht.

Aber auch, wennich bei der Berechnung der Ergebnisse dieser Versuche von dem in letzter Zeit von Lusk[3]) auf Grund von Versuchen an Hunden mit Phlorhizindiabetes gefundenen Verhältniss von 1 g N des Harns : 3,75 g Dextrose ausgehe, welches der aus dem Eiweiss eventuell gebildeten Zuckermenge näher liegen dürfte, bleibt bei diesen Versuchen die gebildete Glykogenmenge unter der Grösse, welche diesem Verhältnisse entsprechen würde.

---

1) Bei Verfolgung dieser Frage war auch an die merkwürdige Beobachtung zu denken, auf die zuerst C. Voit, nach ihm besonders Cremer aufmerksam gemacht haben, dass auch beim Hunde nach Milchzuckerfütterung die Menge des sich bildenden Glykogens lange nicht diejenige erreicht, die nach Dextrosefütterung erhalten wird.

2) C. Voit, Zeitschrift f. Biol. 1891, Bd. 28 S. 259—260.

3) Reilly, Nolan u. Lusk, Americ. Journ. of Physiol. 1898, Vol. 1 p. 395.

Diesen Versuchen gegenüber erhielten Kausch & Socin[1]) bei einem 11,4 kg schweren Hund nach 10tägigem Hunger bei Fütterung mit 100 g Galactose in der Leber 19,06 g (6,7%) Glykogen und in der Musculatur 20,35 g Glykogen. Bei diesem Versuch sind, wenn man auf der Lusk'schen Relation basirt, und den Harnstickstoff auf ungefähr 2—3 g annimmt, auch das Leberglykogen allein in Vergleich zieht, aus dem zersetzten Eiweiss 7,5—11,2 g Dextrose abzuleiten, also bedeutend weniger, als thatsächlich Glykogen erhalten wurde, so dass man in diesem Falle eine Bildung von Glycogen aus Galactose annehmen muss.

Anders freilich würde dieser Fall liegen, wenn man das von Minkowski[2]) bei seinen Versuchen an Hunden mit exstirpirtem Pankreas als theoretisch äusserste Möglichkeit für die Dextrosebildung aus Eiweiss angesetzte Verhältniss von 1 N : 6—7 Dextrose gelten lassen würde, dann ergäben sich Werthe von 12—21 g Dextrose als den 2—3 g N des Harns entsprechend und bei dieser Auffassung, die aber in Beobachtungen keine Stütze findet, bliebe die Glykogenbildung aus Galactose beim Hund auch im vorliegenden Falle fraglich.

Des Weiteren hat Cremer[3]) am Kaninchen hieher bezügliche Versuche angestellt. Er erhielt nach 4tägiger Carenz bei einer Gabe von 31,1 bezw. 28,6 g Galactose bei 15stündiger Versuchsdauer und einem Endgewicht des Thieres von 2800 resp. 2700 g 3,0 bezw. 3,6 g Glykogen in der Leber. Das Verhältniss des Leberglykogens zum N der Versuchszeit beim zweiten Kaninchen war 3,6 : 0,9 = 3,9 : 1, für den ersten Versuch war das Verhältniss der Glykogenmenge in der Leber zum berechneten N = ca. 3 : 1.

Dieses sind Werthe, die dem von Lusk gefundenen Verhältniss von N : D = 1 : 3,75 so nahe stehen, dass aus ihnen nichts Sicheres entnommen werden kann über Glykogenbildung aus Galactose beim Kaninchen; wenn wir von diesem Verhältniss ausgehen,

1) Kausch u. Socin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1893, Bd. 31 S. 398.

2) Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1893, Bd. 31 S. 137.

3) Cremer, Zeitschr. f. Biol. 1892, Bd. 29 S. 521.

so erscheint es als wohl möglich, dass die gefundene Glykogenmenge aus dem zersetzten Eiweiss herstamme.

Cremer, der, ausgehend von den Berechnungen C. Voit's, bei seiner Schlussfolgerung eine noch höhere Verhältnisszahl von D : N, nämlich 6 : 1 ansetzte, musste auf Grund derselben selbstverständlich zur nämlichen Folgerung gelangen.

Nur wenn wir das Muskelglykogen ebenfalls mit in Rechnung ziehen, würden wir auch aus diesen Versuchen unter Zugrundelegung des Lusk'schen Verhältnisses eine Glykogenbildung aus Galactose beim Kaninchen ableiten können.

Man könnte bei dieser Sachlage, da die Bildung von Glykogen aus Galactose beim Hund immerhin füglich nicht bezweifelt werden kann, versucht sein, eine Prüfung der Frage für das Kaninchen bei Seite zu lassen und den Analogieschluss vom Hund auf das Kaninchen als zwingend ansehen zu dürfen vermeinen.

Nachdem sich aber gezeigt hat, dass zwischen diesen Thieren in Bezug auf die chemischen Processe, die sich im Darm abwickeln, Unterschiede bestehen können[1]), die so ausgeprägt sind, dass sie unserer Verfolgung völlig zugänglich sind, muss es zunächst sehr wohl als möglich angesehen werden, dass zwar beim Hunde aus Galactose Glykogen gebildet werde, beim Kaninchen aber nicht; ebenso wie ja auch nahe verwandte Hefearten sich in ihrem Vermögen, verschiedene Zuckerarten zu vergähren, scharf unterscheiden können.

Die Versuche von C. Voit und Cremer scheinen sogar einer solchen Annahme eher günstig als ungünstig zu sein. Andererseits war ich auf Grund meiner Beobachtungen über die Bildung der Darmlactase in Abhängigkeit von der zugeführten Nahrung beim Hund und beim Kaninchen zu der Vermuthung gedrängt, es können auch hier der Einfluss der Nahrung und vielleicht auch andere Momente, z. B. der Zustand der Ernährung von ändernder Wirkung sein.

1) Weinland, Zeitschr. f. Biol. 1899, Bd. 38 S. 16 ff., in neuester Zeit bestätigt von Orban, Prager med. Wochenschr. 1899, Bd. 24.

Um diese Fragen zu prüfen, setzte ich am 1. März 1899 ein Kaninchenpaar auf grünes Futter aller Art, daneben wenig Heu; ein zweites Paar setzte ich zur gleichen Zeit auf eine Nahrung, die neben wenig Heu aus reichlich Milch, daneben Brod und Körnern bestand.

Ich berichte zunächst über die mit milchfreiem Futter genährten Thiere. Das Weibchen warf während der Fütterungszeit keine Junge; am 31. Mai (nach 3 Monaten) wurde das eine Thier auf Hunger gesetzt; Tod am zweiten Hungertage, noch ehe es Galactose erhalten hatte. Das andere Kaninchen erhielt nach $3^1/_2$ Hungertagen am 4. Juni Abends 6 Uhr und folgenden Morgens 9 Uhr je 31 g Galactose in 80 g Lösung durch die Schlundsonde beigebracht, ging jedoch im Laufe des Morgens an unbekannter Ursache zu Grunde. Beide Thiere zeigten sich bei der Section ausserordentlich arm an Fett.

Ich wiederholte deshalb den Versuch in etwas anderer Weise, indem ich zwei schwere Kaninchen, die vorher gewöhnliche Kost erhalten hatten, vom 9. Juni an mit Grünfutter, Heu, Semmel in Wasser und Gerste fütterte.

Versuch 1. Kaninchen, weiblich, erhält nach $3^1/_2$ tägigem Hunger am 25. VI. Abends $5^1/_4$ h 31 g Galactose[1]) (= 30,4 g wasserfrei) in 70 ccm Lösung durch die Schlundsonde beigebracht, ebenso am 26. VI. Morgens $8^1/_4$ h 31 g Galactose in 120 ccm Lösung, hat etwas Diarrhoë; Gewicht 2441 g; Tod 2 h 30′ durch Schlag auf den Kopf; Versuchsdauer $21^1/_4$ Stunden; Darminhalt reich an Gasblasen; Leber (85,1 g) enthält 4,516 g Glykogen (5,3 %).

Versuch 2. Kaninchen, männlich, wird am 3. VIII. (nach beinahe 2 Monaten) Abends $6^1/_2$ h nach $3^1/_2$ tägigem Hunger katheterisirt und die Blase ausgespült, erhält darauf 30,1 g Galactose (= 29,5 g wasserfrei) durch die Schlundsonde in 100 ccm Lössung, dieselbe Menge am 4. VIII. Morgens $8^1/_2$ h in derselben Weise; Mittags 2 h 20′ katheterisirt und darauf getödtet durch Schlag auf den Kopf; Gewicht 2547 g; die Leber (69,0 g) enthält 3,211 g Glycogen (4,7 %). In dem während der Versuchszeit (20 St.) secernirten Harn finden sich 0,615 g N.

---

1) Die bei allen diesen Versuchen verwendete reine Galactose war von Schuchard in Görlitz bezogen; sie enthielt 2,1 % Wasser; die auf Grund dieses Wassergehalts für eine bestimmte Lösung berechnete Drehung (1 dm Rohr) betrug + 0,787°, gegenüber beobachtet + 0,785° (6 Ablesungen). Die betreffende Galactose war demnach als chemisch rein zu bezeichnen.

Ich berichte nun über die Versuche an den mit Milch gefütterten Kaninchen. Die beiden Thiere (Anfangsgewicht des männlichen 2425 g, des weiblichen 2250 g) gewöhnten sich bald völlig an die Milchnahrung, soffen die Milch begierig und gediehen sehr gut; das Weibchen warf während der gegen 3 Monate dauernden Fütterungszeit zwei Mal Junge, die ebenfalls gut gediehen. Vom 13. Mai ab erhielten sie in der Milch täglich 20 g einer (nicht ganz reinen) Galactose.

Versuch 3. Weibliches Thier erhält am 28. V (also zu Ende des dritten Monats) Abends 6 h nach $4^1/_2$ tägiger Carenz 30,5 g Galactose (= 29,9 g Galaktose wasserfrei) in 70ccm Lösung durch die Schlundsonde, dieselbe Menge in derselben Weise am 29. V. Morgens $8^1/_2$ h, bekommt im Laufe des Vormittags Diarrhoën, Mittags 2 h 45′ Tod durch Chloroform; Endgewicht 1947 g; Versuchsdauer $20^3/_4$ Stunden; Leber (77,5 g) enthält 2,173 g Glykogen (2,8 %). Im Harn sind 9,9 g Galactose ausgeschieden (polarimetrische Bestimmung).

Versuch 4. Kaninchen, männlich, am 30. V. nach 6 tägigem Hunger $5^3/_4$ h Blase entleert und ausgespült, erhält durch die Schlundsonde 30,9 g Galactose (= 30,3 g wasserfrei) in 60 ccm Lösung, dieselbe Menge in derselben Weise am 31. V. morgens 9 h 10′; Mittags 2 h 30′ Tod durch Schlag auf den Kopf; Gewicht 2608 g; Leber (82,5 g) enthält 6,058 g Glykogen (7,3 %). — Der Harn der Versuchszeit ($20^3/_4$ St.) konnte nicht völlig gesammelt werden, da das Thier beim Herausnehmen aus dem Käfig Harn liess und ein Theil verloren ging; in dem erhaltenen (grösseren) Theil des Harns fanden sich 0,45 g N; die Gesammtmenge wurde taxirt auf nicht über 0,8 g N. — Im Verdauungsschlauch waren noch nachweisbar 13,8 g Galactose (Osazon Schmelzpunkt 193° C. gelöst in concentrirter Essigsäure: dreht nicht); im Harn (bei Zugrundelegung derselben Schätzung für die Menge derselben wie für die N-Berechnung) 10,4 g Galactose (Osazon Schmelzpunkt 192° C); demnach zusammen 24,2 g Galactose nicht verwerthet von 60,6 g zugeführt.

In der folgenden Tabelle stelle ich die Versuche übersichtlich zusammen.

Ich bemerke noch, dass ich den Werth des N im Harn beim 4. Versuche mit 0,8 g eher etwas zu hoch angesetzt habe, um nicht eine zu niedrige Zahl zu erhalten. Bei den Versuchen 1 und 3 (weibliche Thiere) habe ich aus demselben Grunde den höchsten Werth angenommen, obwohl beide geringeres Gewicht besassen als Versuchsthier 4 und vermuthlich weniger N ausgeschieden hatten.

Versuch	Carenztage	Versuchsdauer in Stunden	Endgewicht g	Galactose verfüttert g	Glykogen in der Leber g	Glykogen in der Leber %	N im Harn g	N : Glykogen	Galactose im Harn g	Galactose im Verdauungstractus g
1. Gewöhnliche Kost	$3^1/_2$	$21^1/_4$	2441	60,8	4,516	5,3	0,8[1]	1 : 5,6	—	—
2. Gewöhnliche Kost	$3^1/_2$	20	2547	59,0	3,211	4,7	0,615	1 : 5,2	—	—
3. Milchfütterung	$4^1/_2$	$20^3/_4$	1947	59,8	2,173	2,8	(0,8)[1]	1 : 2,7	9,9	—
4. Milchfütterung	6	$20^3/_4$	2608	60,6	6,058	7,3	(0,8)[2]	1 : 7,6	10,4[2]	13,8

Was das Ergebniss betrifft, so ist es zunächst bemerkenswerth, dass die Versuche 1 und 2 mit gewöhnlicher Kost Glykogenwerthe ergeben, die zwar ohne Zweifel die Lusk'sche Relation von N : D = 1 : 3,75 beträchtlich überschreiten, die aber die von C. Voit aufgestellte äusserste mögliche Grenze von 5,7 Gl : 1 N nicht überschreiten. (Nur im Vers. 1 ist hieran vielleicht zu denken, wenn der N-Werth des Harns zu hoch angesetzt ist.)

Man wird immerhin nach diesen beiden Versuchen eine Bildung von Glykogen aus Galactose auch beim Kaninchen für den bei weitem wahrscheinlicheren Fall halten müssen, freilich aber nur in sehr geringer Menge im Vergleich zu Dextrose und Lävulose.

Etwas anders liegt die Sache bei den beiden mit Milch gefütterten Kaninchen, und ich muss hier jeden Versuch gesondert besprechen. Beim Versuch 3 kam ein weibliches Thier zur Verwendung, nach $4^1/_2$ tägigem Hunger; es fand sich nur eine geringe Menge von Glykogen in der Leber, nicht nur absolut weniger, als bei Versuch 1 und 2, sondern auch relativ, im Verhältniss zu der N Menge, die ich als ausgeschieden angesetzt habe, und auch wenn man diese N Menge etwas niedriger veranschlagt, z. B. ähnlich wie bei Versuch 2 zu nur 0,6 g N, so bleibt das Verhältniss von N : Glykogen mit 3,6 ein gegenüber

1) Angenommen. 2) Siehe im Text.

den beiden ersten Fällen niedriges, das nicht einmal die Höhe der Lusk'schen Relation erreicht. Es liegt also bei diesem Versuch keine Ursache vor, eine Bildung von Glykogen aus Galactose anzunehmen.

Ein ganz anderes Ergebniss lieferte das männliche, mit Milch gefütterte Kaninchen (Versuch 4); hier erreicht die Glykogenbildung eine Höhe, wie sie bisher nach Galactosefütterung beim Kaninchen noch nie beobachtet worden ist. Obwohl ich, wie erwähnt, den N des Harns absichtlich etwas höher veranschlagt habe, als er wohl thatsächlich gewesen ist, erhielt ich ein Verhältniss von N : Glykogen wie 1 : 7,6, womit auch die extremste theoretisch aus dem zersetzten Eiweiss ableitbare Glykogenmenge beträchtlich überschritten ist, so dass also in diesem Fall kein Zweifel obwalten kann, dass thatsächlich aus Galactose Glykogen in der Leber des Kaninchens gebildet worden ist.

Welcher Art die Momente gewesen sind, welche in diesem Fall eine derartig beträchtliche Steigerung der Glykogenmenge bedingt haben, darüber kann ich an der Hand dieses einen Versuches nicht urtheilen; das Ergebniss desselben steht in directem Gegensatz zu demjenigen des 3. Versuchs. Ich will deshalb noch mit ein paar Worten auf jenen zurückkommen. Das betreffende Kaninchen hatte in derselben Weise, wie das andere, bis zu seinem Tode Milchfütterung erhalten; da es abgesehen von etwas Diarrhoë bis zum Tode sich wohl befand, ist in einer Erkrankung nicht die Ursache der geringen Glykogenmenge zu suchen. Ich habe mir aber die Frage vorgelegt, ob diese Erscheinung nicht in Beziehung zu bringen sei mit der jedenfalls reichlichen Milchsecretion, zu der dieses Thier, das während der Milchfütterungszeit zwei Mal Junge warf (der zweite Wurf fand nur kurze Zeit vor dem Versuch statt) und säugte, gezwungen war.

Ueberblickt man die in diesen vier Versuchen nach Galactose-Fütterung gebildete Glykogenmenge, so fällt neben der absolut geringen Menge des aus ca. 60 g Galactose jeweils gebildeten Glykogens — auf die schon C. Voit aufmerksam gemacht hat — besonders auch die Schwankung in der Menge des gebildeten

Glykogens sowohl absolut, als relativ zu den 60 g Galactose, als im Verhältniss zum Gewicht der frischen Leber, als im Verhältniss zum ausgeschiedenen N auf, und es erhellt aus derselben, dass auf die Processe, die bei der Glykogenbildung in der Leber statthaben, Momente einen Einfluss ausüben können, die bei den verschiedenen Individuen derselben Art verschieden sein können, etwa in der Art, dass dieser Process bald in grösserem Maassstab statthat, bald in geringerem bezw. gar nicht.

Das Ergebniss der mitgetheilten Versuche fasse ich kurz dahin zusammen, dass auch beim Kaninchen in der Leber aus Galactose Glykogen gebildet werden kann, wenn auch nicht in der Menge, wie aus den typischen Glycogenbildnern Dextrose und Lävulose.

Nachdem ich die mitgetheilte Untersuchung beendigt hatte, erhielt ich Kenntniss von der Untersuchung, welche G. Sommer[1]) über »die Verwerthung des Milchzuckers im thierischen Organismus« angestellt hat. Sommer hat in fünf bezw. sieben Versuchen am Kaninchen nach mehrtägigem Hunger Galactosefütterung (20—40 g) vorgenommen und dabei Glykogenmengen erhalten zwischen 0,78 g im Minimum, dann 1,5 g, 3,35 g, 3,5 g und endlich im Maximum 6,68 g. Der Forderung, dass G : N grösser sei als 6 : 1 ist für zwei dieser Versuche sicher genügt.

Was die weiteren Consequenzen betrifft, die Sommer aus seinen Resultaten zieht, so will ich an dieser Stelle nur darauf hinweisen, dass man, wenn es sich darum handelt, Glykogenmengen zu vergleichen, die sich in der Leber gebildet haben, einmal, wie dies Sommer gethan hat, die absoluten Mengen vergleichen kann, ohne Rücksicht auf das Gewicht der Leber; man kann aber auch die Glykogenmenge im Verhältniss zum Gewicht der Leber, den procentualen Gehalt der Leber an Glycogen in Vergleich ziehen, um einen ungefähren Begriff zu erhalten von der Grösse der Thätigkeit der einzelnen Leberzellen.

1) G. Sommer, Die Verwerthung des Milchzuckers im thierischen Organismus. Würzburg 1899. Habilitationsschrift.

Auf Grund dieser Betrachtung ergiebt sich z. B., dass die Glykogenmenge (4,66 g), die Sommer in Versuch VII nach Fütterung mit 40 g Dextrose erhielt, 8,2 % des Lebergewichts beträgt, während die beträchtlich grössere Glykogenmenge von 6,68 g Glykogen, die Sommer in Versuch VI aus 40 g Galactose erhielt, ebenfalls nur 8,4 % des Lebergewichts entsprechen. Also in beiden Fällen ist im Verhältniss zum Lebergewicht gleichviel Glykogen gebildet worden, obwohl die absoluten Gewichtsmengen stark differiren.

Sommer hat sich in der genannten Untersuchung ferner mit dem Verhalten des Milchzuckers im Kaninchen beschäftigt, einmal an der Hand von Respirations-Versuchen, sodann auch mit Hilfe der Bestimmung des Glykogens in der Leber. Sommer gelangt dabei zu dem Ergebniss, dass der Milchzucker im Organismus des Kaninchens ein Verhalten zeigt, das nur relativ, graduell von demjenigen der anderen Nahrungszucker verschieden ist, dass er daselbst wie jene verwerthet wird, und er schliesst daraus, dass er von der Darmwand in Dextrose und Galactose gespalten wird.

Dagegen habe ich bei meinen Versuchen[1]) gefunden, dass der Milchzucker beim jungen (milchsaugenden) Kaninchen ein wesentlich anderes Verhalten zeigt als beim erwachsenen Thier bei gewöhnlicher milchfreier Nahrung, dass derselbe nämlich beim jungen Thier durch die Darmwand gespalten wird, beim ausgewachsenen Thier dagegen nicht[2]) und damit stimmten auch die von mir angestellten Respirations-Versuche überein.

Bei den von ihm angestellten Respirationsversuchen hat Sommer keinen wesentlichen Unterschied im Verhalten der verschiedenen Zucker feststellen können, wie ich es konnte. Diesen Unterschied in unseren Versuchsergebnissen leite ich davon ab, dass Sommer seine Versuche mit einem Respirationsapparat (nach Haldane) anstellte, der nach einem etwas anderen Princip gebaut ist als der von mir gebrauchte Respirationsapparat nach

1) Zeitschr. f. Biol. 1899, Bd. 38 S. 16.

2) Diese meine Angabe ist mittlerweile von Orban (Prag. med. Wochenschr. 1899, Bd. 24) bestätigt worden.

Pettenkofer und Voit. Bei Sommer wie bei mir hatten die Thiere häufig Diarrhoë; in derartigen Fällen muss man annehmen, dass neben CO_2 und Wasser noch andere gasförmige Zersetzungsproducte vom Thier abgehen; je nach der Art, wie nun CO_2 und Wasser im betreffenden Respirationsapparat bestimmt werden, müssen derartige gasförmige Substanzen nothwendig eine Verschiedenheit im Ergebniss liefern. Es ist z. B. ein Unterschied, ob die die CO_2 absorbirenden Röhren gewogen werden, oder ob die CO_2 durch Titration ermittelt wird u. s. w.

Mit der von mir als respiratorischer Quotient (a. a. O.) bezeichneten Grösse kann die Grösse, die Sommer als R. Q. bezeichnet (wie aus meinen Ausführungen dort hervorgeht) nicht verglichen werden, da Divisor und Dividend (»Sauerstoff« und »Kohlensäure«) in beiden Fällen nicht von gleicher Art sind.

Als ein weiteres Moment, welches wir bei der Verwerthung der Respirationsversuche von Sommer wichtig scheint, hebe ich das Alter, bezw. das Gewicht der Thiere hervor. Die von Sommer bei Milchzuckerversuchen verwendeten Thiere hatten ein Anfangsgewicht zwischen 1402 g (Versuch XI) und 2600 g (Glykogenversuch III). Von Versuchsthier XI gibt Sommer selbst an, dass es jung war, das Thier von 2600 g Gewicht dürfen wir als völlig erwachsen ansehen.

Bei dieser Sachlage wird man, wenn meine Auffassung richtig ist, aus der Vergleichung der Ergebnisse bei diesen Thieren am ehesten eine typische Verschiedenheit erwarten dürfen, welche durch die oben erwähnte Verschleierung der Ergebnisse nicht unkenntlich gemacht wird.

Dies ist thatsächlich in so auffallendem Maasse der Fall, dass Sommer bei dem Versuch an dem jungen Thier die Verschiedenheit als charakteristisch hervorhebt (a. a. O. S. 39) und anerkennt, auch das starke Absinken der N Ausgabe im Harn um ein volles Gramm besonders bemerkt. Dagegen constatirt Sommer bei dem ausgewachsenen Kaninchen von 2600 g (a. a. O. S. 44) (während der ersten 8 Stunden nach der Milchzuckergabe[1]) ein völlig

1) Ob dieses sich späterhin noch geändert hätte, ist nicht zu sagen, immerhin ging der R. Q. bei dem jungen Thier schon drei Stunden nach der Milchzuckergabe auf 0,99 in die Höhe.

negatives Resultat, sowohl was die Aenderung des respiratorischen Quotienten, als was die Verminderung der N-Ausscheidung betrifft. Ebenso war die in der Leber vorhandene Glykogenmenge (0,54 g) nach Fütterung mit 30 g Milchzucker[2]) nur sehr gering, völlig in Uebereinstimmung mit den Resultaten, die C. Voit, Kausch und Socin, Cremer und ich nach Milchzuckerfütterung beim erwachsenen Kaninchen erhalten hatten.

Diese Versuche sprechen somit entschieden für meine Auslegung, dass beim jungen Thier der per os eingeführte Milchzucker ohne Mühe verwerthet wird, während er beim erwachsenen, nicht mit Milch gefütterten Kaninchen sich grundsätzlich anders verhält.

---

1) Im Magendarmkanal fanden sich 28,8 g Zucker, also fast die ganze eingeführte Menge.

Ueber die Lactase des Pankreas.

Zweite Mittheilung

zur Frage nach den Ursachen, welche die Bildung der Lactase hervorrufen.

Von

Ernst Weinland.

(Aus dem physiologischen Institut zu München.)

In einer früheren Mittheilung[1]) habe ich gezeigt, dass (beim Hund) nicht nur die Darmschleimhaut, sondern auch das Pankreas ein den Milchzucker in Dextrose und Galactose spaltendes Ferment producirt »und zwar in vermehrter Menge nach Milchfütterung.«

An diese Feststellung schliesst sich eine Reihe von Fragen, deren Inangriffnahme grosses Interesse bietet.

Das Pankreas ist mit dem Verdauungsschlauch nur durch einen engen Ausführungsgang verbunden, seine Zellen sind nicht in der Lage, in directe Berührung mit den Darmcontentis zu kommen[2]), wie dies für die fermentproducirenden Zellen der Darmschleimhaut möglich ist. Bei diesen letzteren ist es daher

1) Zeitschr. f. Biol. 1899, Bd. 38 S. 607.

2) Dass durch den Wirsung'schen Gang Dünndarminhalt bis zu den Drüsenzellen hinaufgelange, ist nicht anzunehmen; schon der — wenn auch geringe — Absonderungsdruck, unter dem das Secret in den Ausführungsgängen steht, widerspricht dieser Annahme, besonders wenn man erwägt, dass die Absonderung eine continuirliche sein kann. (Pflanzenfresser, Heidenhain).

unmöglich, weiter zu verfolgen, auf welche Weise es zur Anregung zu einer bestimmten Fermentbildung kommt.

Dagegen entsteht für das Pankreas im Anschlusse an die oben genannte Thatsache die Frage, auf welchem Wege ist die Vermehrung der Lactaseproduction hervorgerufen worden, oder allgemeiner gefasst: Wie kommt es, dass ein Nahrungsstoff (Milchzucker) dem Verdauungscanal zugeführt, eine ihm entsprechende Fermentproduction im Pankreas bewirkt, die eine Aenderung in der Zusammensetzung von dessen Secret bedeutet.

Ich habe es versucht, auf diese Frage an der Hand der von mir für den Milchzucker ausgebildeten Methoden etwas näher einzugehen[1]).

Da ich meine bisherigen Versuche stets mit Milch, der eventuell noch Milchzucker beigemischt war, angestellt hatte, so war zunächst zu entscheiden, welche Substanz es bei der Milchnahrung ist, die die Vermehrung der Lactase bewirkt, ob der Milchzucker allein hiezu im Stande ist oder nicht.

Versuch 1. Ich gab einem erwachsenen Hund, der seit dem 19. V. mit milchfreier Kost genährt wurde, vom 1. VI ab 15 Tage lang täglich 30 g Milchzucker in Lösung (es war oft nicht leicht, dem Hund den Milchzucker beizubringen, da er denselben nicht gerne nahm, sondern öfters wieder brach; schliesslich frass er ihn gerne in concentrirter Lösung zusammen mit Pferdefleisch); am 16. VI (Gewicht 6200 g) Tod durch Chloroform. Die weitere Verarbeitung des Pankreas war die bisher von mir angewandte; Extract 24 h mit 1,476 g Milchzucker bei 38° C. digerirt, darauf gekocht; Gesammtmenge nach dem Kochen 36,85 g; 12,34 g des Filtrats (mit 0,49 g Milchzucker) mit $HgI_2 \cdot IK$ behandelt, Gesammtmenge nunmehr 41,46 g = 37,01 ccm (mit 1,33 % Milchzucker).

Berechnete Drehung	. . . .	+ 0,70°
gefundene »	(im Filtrat)	+ 0,78°
	Zunahme:	+ 0,08°,

1) Der Anlegung von permanenten Pankreasfisteln habe ich mich nicht bedient; es blieb hier der Einwand, dass durch diese Operation uncontrollirbare Veränderungen gesetzt seien. Der von mir gewählte Weg ist zwar umständlich und zeitraubend, dafür aber unbedingt zuverlässig, indem er z. B. keinerlei Aenderung in den chemischen Processen im Darm mit sich bringt, wie dies die Anlegung einer permanenten Pankreasfistel nothwendig thun muss.

entsprechend der Inversion einer 0,57 proc. Milchzuckerlösung oder von etwa 43% des zugesetzten Milchzuckers. — Die Gährprobe mit Saccharomyces apiculatus ergab ein stark positives Resultat (Glas zu 3/4 voll Gas; 2 Versuche).

2. Versuch. Ein Controll-Versuch an einem erwachsenen Hund, der vom 13. III. bis 17. V milchfreie Kost erhielt und am 18. V. durch Chloroform getödtet wurde (Gewicht 5400 g) ergab bei einem Zusatz von 0,85 g Milchzucker zum Pankreasextract und 25 1/2 stündiger Digestion bei 36° C. nach Ausfällung aller Eiweisskörper mit Brücke'schem Reagens eine Drehung von + 0,38° gegenüber berechnet + 0,36°, also eine Zunahme um 0,02°. Diese geringe Zunahme würde, wenn man sie auswerthen würde, entsprechen der Inversion einer 0,14 proc. Milchzuckerlösung bezw. von 20% des zugesetzten Milchzuckers. — Die Gährprobe mit Saccharomyces apiculatus ergab nur sehr geringe Gasbildung.

Aus dem Vergleich dieser Versuche ergiebt sich, dass der Milchzucker allein, ohne in Milch enthalten zu sein, im Stande ist, die Steigerung der Production der Lactase im Pankreas hervorzurufen.

Es war nun die weitere Frage, auf welchem Wege gelangt der specifische, die Lactaseproduction erregende Reiz zum Pankreas und welcher Art ist dieser Reiz? ist derselbe ein chemischer, in der Art, dass Milchzucker mit den Zellen des Pankreas in Berührung kommen muss? Die Möglichkeit dieser Auffassung war vorhanden in Anbetracht der Thatsache, dass der Milchzucker bei Verabreichung per os in geringen Mengen im Harn erscheint, also jedenfalls auch als solcher in kleinen Mengen resorbirt wird und in die Blutbahn gelangt; zur Beantwortung dieser Frage stellte ich folgenden Versuch an:

Versuch 3. Dachshund, bekommt vom 13. III ab reichlich milchfreie Kost, erhält vom 1. V. ab bis zum 17. V (mit einer Unterbrechung zwischen dem 7. und 13.) an 12 Tagen Milchzucker in sterilisirter Lösung unter die Haut gebracht[1]); die Menge schwankte allmählich steigend zwischen 5—20 g;

---

1) J. v. Kóssa, Beitrag zur Wirkung der Zuckerarten, (Pflüger's Archiv 1899. Bd. 75. S. 310 ff.) giebt an, dass Rohrzucker subcutan Hunden beigebracht, diese abmagern macht, auch reichlich Abscesse an den Injectionsstellen bewirke. Bei dem obigen Versuch bildete sich trotz der sehr vielen Einspritzungen (bei jedem Versuchstag an mindestens zwei Stellen) nur an einer Stelle ein Abscess, im Uebrigen war das Befinden des Hundes, wie erwähnt, mit Ausnahme von einem einzigen Tage nicht gestört.

das Thier befand sich nur einmal etwas unwohl; damit es event. austretende Tropfen der Milchzuckerlösung nicht abschlecken konnte, erhielt es einen Maulkorb, übrigens wurde zur Controlle drei Mal der Zucker im Harn polarimetrisch bestimmt, und es ergab sich dabei stets eine der eingespritzten so gut wie völlig gleiche Menge, der Zucker vergährte nicht mit Saccharomyces apiculatus, das Osazon war heisswasserlöslich. Endgewicht des Thieres 5900 g, Tod am 18. V. durch Chloroform; Pankreasextract $25^1/_2$ h bei 36° C. mit 1,01 g Milchzucker digerirt und darauf gekocht; nach Ausfällung aller Eiweissstoffe mit Brücke'schem Reagens betrug die im Filtrat gefundene Drehung + 0,30° gegenüber berechnet + 0,30°. Es war also keine Inversion des Milchzuckers durch dieses Pankreasextract nachweisbar. — Auch die Gährprobe mit Saccharomyces apiculatus ergab ein negatives Resultat.

Nach diesem Versuch beantwortet sich die Frage, ob der Milchzucker von der Blutbahn aus das Pankreas zur Bildung der Lactase anrege, mit nein.

Nachdem es sich gezeigt hatte, dass zwar der Milchzucker im Stande ist, die Lactase hervorzurufen, dass er dies aber nur ist, wenn er per os beigebracht wird, und nicht von den Blutwegen aus, war an die Möglichkeit zu denken, ob nicht eines der Spaltungsproducte des Milchzuckers im Darm, d. h. also Dextrose oder Galactose im Stande wäre, vom Blut aus die Lactase im Pankreas hervorzurufen. In diesem Falle musste der betreffende Zucker sowohl wenn er subcutan applicirt wurde, als wenn er per os gegeben wurde, die Lactase hervorrufen, denn auch im letzteren Fall muss er ja nothwendig in die Blutbahn gelangen. Ich wählte deshalb den einfacheren Weg der Verabreichung per os. Was ferner die gewählte Hexose betrifft, so verwendete ich Galactose, da diese gegenüber der Dextrose bei weitem mehr für den Milchzucker eigenthümlich ist, denn Dextrose findet sich bekanntlich noch in zahlreichen anderen Biosen, es müsste also, wenn ihr Auftreten im Blut die Lactaseproduction im Pankreas vermehren würde, bei diesen Disacchariden und ebenso ferner bei der Fütterung von Stärke etc. eine Vermehrung

— Auch bei einem Huhn, dem ich 12 Tage lang Milchzuckerlösung unter die Haut spritzte, allerdings in geringerer Menge (ein bis mehrere Decigramme täglich), war keine Störung der Gesundheit zu beobachten. — Eine Einwirkung auf die Fermentproduction des Pankreas gegenüber zwei Controllthieren war hier nicht festzustellen.

der Lactaseproduction eintreten. Dies ist aber sehr unwahrscheinlich bezw. direct ausgeschlossen, da der in Versuch 2 wie auch der in Versuch 3 verzeichnete Hund in ihrem Futter Brod erhielten und doch fast keine oder keine Lactase lieferten.

Versuch 4. Hund, erwachsen, erhält seit 19. V. milchfreie Kost, darauf vom 5. VI. ab täglich 20 g Galactose (nicht ganz reines Präparat) d. h. etwas mehr als in 30 g Milchzucker enthalten sein würden, 11 Tage lang täglich bis zum 15. VI; 16. VI. Tod durch Chloroform, Endgewicht 5790 g. Pankreasextract 23¹/₄ h bei 38° C. mit 0,982 g Milchzucker digerirt, nach dem Kochen 35,27 g; in 10,87 g des Filtrats mit Hg. J_2. JK alles Eiweiss ausgefällt, nunmehr 29,87 g = 27,04 ccm mit 0,30 g Milchzucker:

berechnete Drehung . . + 0,59°
gefundene „ . . . + 0,62°
Zunahme + 0,03°

entsprechend der Inversion einer 0,21 proc. Milchzuckerlösung oder von etwa 19 % des zugesetzten Michzuckers. — Die Gährprobe mit Saccharomyces apiculatus ergab eine geringe Gasbildung.

Auf Grund dieses Versuches, der so ziemlich das gleiche Ergebniss lieferte wie Versuch 2, bei welchem milchzuckerfreie Kost gegeben wurde, muss ich annehmen, dass die Production der Lactase im Pankreas eine specifische Wirkung ist, die durch den Milchzucker und nicht durch dessen Spaltungsproducte hervorgebracht wird. Da sich des Weiteren gezeigt hat, dass Milchzucker in die Blutbahn gebracht, diese Wirkung nicht hat, so bleibt — da der Milchzucker einerseits zur Hervorrufung nöthig, andererseits im Blut circulirend zu derselben nicht befähigt ist — nur die Annahme, dass der Milchzucker vom Verdauungstractus aus, vermuthlich auf nervösem Wege auf die Secretion des Pankreas Einfluss übt.

Ich erinnere zum Schluss an einige Beobachtungen, die sich in verwandter Richtung bewegen.

Im Jahre 1893 kam Gottlieb[1]) auf Grund von Versuchen am Kaninchen mit Pankreasfistel zum Ergebniss, dass eine Steigerung der Pankreassecretion als reflectorische Wirkung des Schleimhautreizes erfolge, den gewisse Substanzen (z. B. Senföl)

1) Gottlieb, Zur Physiologie u. Pharmakologie der Pankreassecretion. Verhandl. d. naturhist. med. Vereins zu Heidelberg N. F. Bd. 5 H. 2, Sitzung vom 7. Nov. 1893.

ausüben, und dass dabei auch eine qualitative Aenderung des Saftes eintrete.

Weiter hat A. Walther[1]) im Laboratorium von Pawlow in St. Petersburg an Hunden mit permanenter Pankreasfistel Versuche angestellt. Walther kommt dabei zu dem Ergebniss, dass sich der Pankreassaft im Gehalt der Fermente stets den Bedingungen der eingenommenen Nahrung anpasst, und dass dies regulirt werde von Nervenendigungen im Duodenum mit specifischer Reizbarkeit für gewisse Stoffe, die reflectorisch den Modus der Pankreassecretion bestimmen. Walther schloss dies aus Beobachtungen nach Fütterung mit Fleisch, Brod, Milch. Controllversuche mit subcutaner Zufuhr einzelner Stoffe scheint Walther, dessen Arbeit mir im Original nicht zugänglich gewesen ist, nicht angestellt zu haben; auch bei Pawlow[2]) finde ich solche nicht erwähnt.

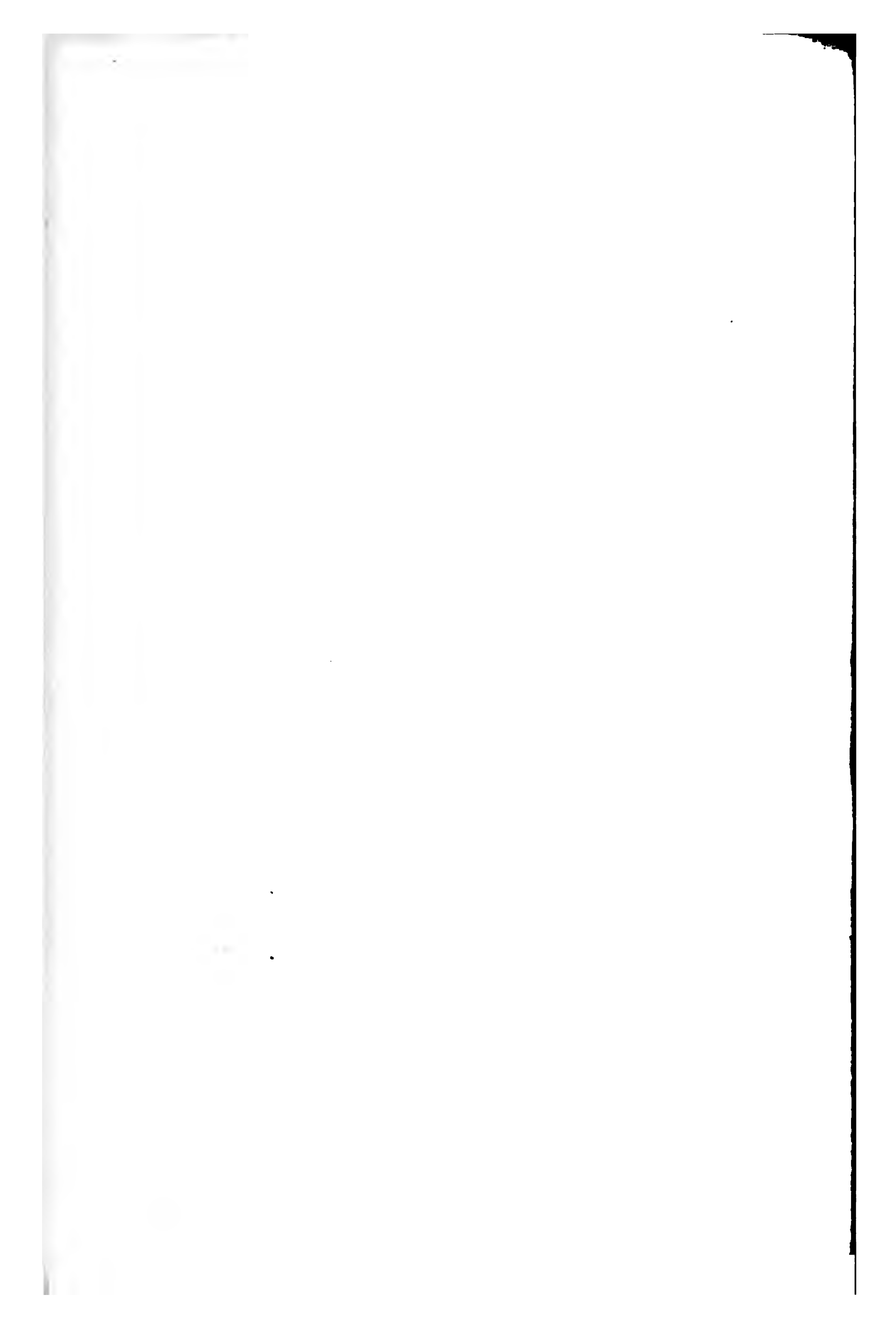
Endlich haben Wertheimer und Lepage[3]) zum Zweck der Ergründung des Verlaufs des Reflexbogens vom Dünndarm zum Pankreas Versuche angestellt, die ich hier nur erwähnt haben will.

Das Wesentliche in dem von mir beobachteten Falle ist, dass ein bestimmter Stoff (Milchzucker) eine Wirkung im Verdauungstractus ausübt, die — nicht durch das Blut übertragen — im Stande ist, im Pankreas die Production eines Fermentes anzuregen bezw. zu vermehren, welches eben diesen Stoff in einfacher gebaute Körper zu zerlegen im Stande ist.

1) Walther, Secrétion pancréatique. Arch. scienc. biol. Pétersbourg VII 1/2 p. 1; Centralbl. f. Physiologie 1899, Bd. 13 S. 277/278.

2) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, deutsch von A. Walther. Wiesbaden 1898.

3) Wertheimer u. Lepage, Sur l'innervation secrétoire du pancreas. Compt. Rend. 1899, Vol. 129 p. 737—739, u. Sur l'association réflexe du pancreas avec l'intestin grêle et sur les propriétés réflexes des ganglions du sympathique. Compt. Rend. Soc. Biol. 1899 (XI.) Vol. 1 p. 951—953.



Ueber Wellen und Pseudowellen.

Von

Max Cremer.

(Aus dem physiologischen Institut zu München.)

Die Erscheinungen, die verschiedene Autoren am Kernleiter beobachtet haben, veranlassten mich zur Aufstellung des Begriffes der Pseudowelle.[1]) Mannigfache Umstände zwingen mich nun zu der Annahme, dass die Bedeutung dieses Begriffes doch nicht überall genügend gewürdigt worden ist. Es sei mir daher gestattet, etwas ausführlicher auf den Gegenstand zurückzukommen.

Wir wollen also die verschiedenen Möglichkeiten ins Auge fassen, mit welchem irgend welche Zustandsänderungen sich im Raume auszubreiten vermögen. Um aber das Problem nicht unnöthig zu compliciren, wollen wir nur solche Zustände betrachten, bei denen die Ausbreitung nur nach einer Raumcoordinate in Frage kommt, Beispiele hierfür sind ja zahlreich bekannt: Fortpflanzung des Schalles in einer Röhre, Wasserwelle in einem horizontalen Canal, schwingende Saite, Wärmebewegung in einem dünnen Stabe, Pulswelle, Erscheinungen am Kernleiter und Nerven etc. etc.

In allen diesen Fällen kann in erster Annäherung wenigstens die Zustandsänderung: Abweichung von der Gleichgewichtslage,

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 37 S. 550; vergl. auch Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Physiol. zu München 1899, Heft 1.

Condensation, Temperatur, Negativität etc. als allein abhängig von x und t aufgefasst werden. Wir haben also allgemein $z = f(x, t)$. Um nun den Charakter der Bewegung näher bezeichnen zu können, wollen wir uns über einige Möglichkeiten Klarheit verschaffen. Zu diesem Zweck denken wir uns zunächst z überall gleich Null oder = Constanz, die Ausbreitung nach beiden Richtungen der positiven und negativen x bis ins Unendliche möglich, und nun werde irgendwie an irgend einer Stelle eine Störung hervorgebracht.

Um das nähere »Wie« wollen wir uns gar nicht kümmern. Zur Zeit $t=0$ sei diese Störung des Gleichgewichts auf eine relativ kleine Stelle etwa in der Nähe des Coordinatenanfangspunktes beschränkt. Ferner wollen wir annehmen, dass es sich um Zustände handle, die durch eine einzige partielle homogene Differentialgleichung zweiter Ordnung mit constanten Coëfficienten hinreichend genau dargestellt werden können, was für die meisten oben erwähnten, rein physikalischen Probleme sicher erfüllt ist. Der allgemeine, für uns in Betracht kommende Fall führt demnach auf die Gleichung:

$$a^2 \frac{\partial^2 z}{\partial t^2} - c^2 \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} + 2f \frac{\partial z}{\partial t} + hz = 0.$$

Ich habe, wie man sieht, aus der allgemeinen homogenen Differentialgleichung zweiter Ordnung zunächst die Differentialquotienten erster Ordnung nach dem Orte weggelassen, also $\frac{\partial^2 z}{\partial x \, \partial t}$ und $\frac{\partial z}{\partial x}$. Diese bewirken lediglich, dass die Aufangsstörung in der Richtung der positiven x andere Ausbreitungsbedingungen findet als in der der negativen x. Wichtig aber ist die weiter von mir gemachte Annahme, dass a^2 und c^2 und im Falle a^2 gleich Null ist f und c^2 entgegengesetztes Vorzeichen haben. Wenn dies nicht der Fall ist, lassen sich nämlich keine reellen Functionen finden, die für t gleich Null, z (und ev. $\frac{\partial z}{\partial t}$) als willkürliche Functionen von x ergäben. Einzelne der obigen Coëfficienten können Null sein mit Ausnahme von c^2. Doch dürfen a und f nicht zugleich verschwinden. Sind f und h Null, so haben wir die Wellengleichung, h und a die Wärmegleichung.

Wir setzen nun also die exacte Gültigkeit einer solchen Gleichung voraus und setzen, wie ich nochmals scharf hervorheben möchte, lediglich räumlich begrenzte, natürlich endliche Anfangsstörungen voraus. Nur um die Ausbreitung oder Fortpflanzung von Anfangsstörungen handelt es sich jetzt und nicht um die Zustände, die etwa eintreten können, wenn von aussen eine Einwirkung auf das System erfolgt.

Die Vorgänge, die eintreten können, lassen sich nun in zwei Klassen theilen. Entweder es vergeht eine gewisse Zeit bis sich die erste Aenderung an einer entfernten Stelle bemerkbar macht, d. h. die Störung hat eine Ausbreitungsgeschwindigkeit, oder es ist an einer noch so entfernten Stelle nach noch so kurzer Zeit bereits eine Einwirkung vorhanden. Man kann in diesem Falle nur uneigentlich von einer Ausbreitungsgechwindigkeit sprechen. Man sagt, dieselbe sei unendlich gross. Wir haben also entweder eine endliche oder eine unendliche Ausbreitungsgeschwindigkeit der Anfangsstörung und zwar hängt es einzig und allein davon ab, ob der Coëfficient a^2 einen von Null verschiedenen Werth hat oder nicht. Im ersteren Falle haben wir es nicht nur mit einer endlichen, sondern namentlich auch mit einer constanten Ausbreitungsgeschwindigkeit zu thun, d. h. es dauert an einem von der anfänglichen Störung doppelt entfernten Punkte auch doppelt so lange, bis sich die Störung zuerst geltend macht.

Vor einem Missverständniss im letzteren Falle kann aber jetzt nicht genug gewarnt werden. Es wäre nach meiner Meinung falsch, zu sagen, die Störung breite sich im Allgemeinen wellenförmig aus. Das ist nur unter ganz bestimmten Umständen der Fall. Um genau zu erkennen, was ich hier meine, wollen wir allgemein untersuchen, was man zweckmässig als Welle bezeichnen könnte, bezw. kann.

Ganz streng genommen kann man hier, wo nur eine Coordinate in Frage kommt, nur einen solchen Vorgang als Welle bezeichnen, der aufgefasst werden kann als hervorgerufen durch die Superposition zweier congruent mit sich selbst und constant in der Richtung der positiven, resp. negativen x fortschreitender

Zustände. Etwas anders ausgedrückt, hätte man für die nur in einer Raumcoordinate sich ausbreitenden Störungen von Wellen nur dann zu sprechen, wenn die Ausbreitung durch Superposition zweier in entgegengesetzter Richtung wandernder primärer Wellen entstanden gedacht werden kann. Unter einer primären Welle wäre dementsprechend ein Zustand zu verstehen, der sich mit constanter Geschwindigkeit entweder in der Richtung der positiven oder negativen x weiter schiebt, sich selbst völlig congruent bleibend. Eine solche einfachste Welle würde also dargestellt durch den Ausdruck $z = f\,(x \pm c\,t)$, und der Ausdruck für die zusammengesetzte Welle wäre $z = f_1\,(x + c\,t) + f_2\,(x - c\,t)$. Dieser Ausdruck ist die allgemeinste Lösung der Differentialgleichung $\frac{\partial^2 z}{\partial t^2} = c^2 \frac{\partial^2 z}{\partial x^2}$ und zwar nur dieser, soweit eine Differentialgleichung zweiter Ordnung in Betracht kommt.

Diese Wellengleichung κατ'ἐξοχήν entsteht aus der obigen dadurch, dass die Coëfficienten von $\frac{\partial z}{\partial t}$ und z gleich Null (und $a = 1$) gesetzt werden.

Hier komme ich nun auf einen Punkt, den Hermann[1]) erwähnt in einer Arbeit, die mit der vorliegenden enge Berührungspunkte hat, und der etwas näher klargestellt werden soll. Wie ich eben auseinandergesetzt habe, kann jeder durch die Wellengleichung darstellbare Vorgang auf eine und bis auf eine sog. additive Constante nur auf eine Art in zwei primäre Wellen zerlegt werden. Wenn die Zerlegung so erfolgen kann, dass jede von diesen Elementarwellen nur eine endliche Ausdehnung besitzt, so muss die Störung nothwendig »rückstands«los verlaufen. Nun hat Hermann angegeben, dass aus einem gegebenen Anfangszustand zwei Wellen hervorgehen, die auseinander weichen und einen Rückstand hinterlassen. Das scheint ein Widerspruch mit dem oben Gesagten zu sein. Die Sache klärt sich einfach dahin auf, dass die Hermann'schen Wellen mit unseren primären Wellen nicht ganz identisch sind. Die letzteren sind nämlich in dem von Hermann angezogenen Falle beide unendlich lang, resp. halb-

1) Pflüger's Archiv Bd. 75.

unendlich, heben sich aber zur Zeit $t = 0$ ausserhalb des anfänglichen Störungsbereiches gegenseitig genau auf, indem dort beide parallel der Abscissenachse verlaufen, die eine ebensoviel oberhalb derselben, wie die andere unterhalb. Dieser Abstand von der Abscissenachse, der auf einer Seite der Störung gleich Null genommen werden kann, ist aber auf den verschiedenen Seiten des Störungsbereiches — auf der Seite + und — x verschieden gross zu denken. Sind nun die Wellen hinreichend weit gewandert, so heben sie sich nun im ursprünglichen Störungsbereich nicht mehr ohne Rest auf, und es entsteht der paradoxe Rückstand bei der reinsten Wellenbewegung. Dieser Rückstand kann natürlich ebenso gut negativ wie positiv sein. Es hat mit ihm aber eine eigenthümliche weitere Bewandtniss. Obschon bei völlig freier Verfügung über den Geschwindigkeitszustand eines Systems in der That ein solcher Anfangszustand construirt werden kann, dass jener scheinbare Rückstand auftritt, so ist es doch eine ganz andere Frage, ob wir bei irgend einem Vorgang, der der Wellengleichung gehorcht, einen solchen Zustand zu erzeugen vermöchten, da es eben nicht möglich wäre, ihn mit den bekannten Hilfsmitteln hervorzurufen. Betrachten wir z. B. die Schallbewegung in einer unendlich langen cylindrischen Röhre. Es gelte für die Verdichtung die Wellengleichung. Denken wir uns nun solche Anfangsbedingungen gegeben, dass ein positiver Rückstand entsteht, so ergiebt die nähere Untersuchung, dass dies nur möglich ist, wenn alle Theilchen, auch die unendlich fernen, eine auf den Störungsbereich gerichtete Geschwindigkeit besitzen, ein Zustand, der wohl denkbar, aber nicht, selbst für einen endlichen Cylinder, durch eine nur lokale auf den Störungsbereich beschränkte Einwirkung erzeugbar ist, und so dürfte es sich vielleicht in den übrigen Fällen verhalten, namentlich dann, wenn ein solcher Rückstand einen Energievorrath darstellt. Aus der Geschwindigkeit im Anfangszustand könnte dieser natürlich nicht herstammen.

Sind nun die beiden primären Wellen wirklich von einander getrennt, so wandert jeder Berg und jedes Thal mit gleicher

Geschwindigkeit und unveränderlich weiter. An der Berechtigung, den Vorgang Welle zu nennen, kann man nicht zweifeln.

Gewöhnlich fasst man den Begriff Welle aber nicht so eng auf und begreift auch noch diejenigen Zustandsänderungen darunter, die durch Multiplication mit einem bestimmten Faktor aus reinen Wellen erhalten werden können. Der Faktor darf eine endliche Function von x und t sein, muss aber unabhängig sein von der speciellen Form der Welle. Man spricht dann von einer Welle mit zeitlichem und örtlichem Decrement resp. Increment, je nachdem z mit der Zeit und dem Orte ab- oder zunimmt. Allgemein wird eine solche decrementielle Welle dargestellt durch $z = F_1(xt) \cdot f_1(x + ct) + F_2(xt) f_2(x - ct)$. In dem speciellen uns hier allein interessirenden Fälle bewegen sich hierbei alle primären Wellenberge und -Thäler mit constanter Geschwindigkeit weiter. Wir werden den Nachweis führen, dass nur wenn $\left(\frac{f}{a}\right)^2 - h = 0$ ist, die obige Differentialgleichung eine decrementielle Welle ergiebt.

In anderen Fällen von Welle zu reden, halte ich für einen Missbrauch dieses Wortes. Denn das der Beobachtung am meisten Zugängliche sind doch offenbar Wellenberge und -Thäler und keineswegs die allerersten Wirkungen, die an einer entfernten Stelle stattfinden. In jenen anderen Fällen pflanzen sich zwar auch im Allgemeinen Maxima und Minima von z fort, sie wandern aber im Allgemeinen nicht mehr mit constanter Geschwindigkeit und unter fortwährender Gestaltsänderung. In allen diesen Fällen schlage ich vor, in Zukunft von »Pseudowellen« zu sprechen. Da man die Coëfficienten unserer Differentialgleichung stetig beliebige Werthe, auch den Werth Null annehmen lassen kann, so ist es selbstverständlich möglich, Zustandsänderungen mit solchen Pseudowellen zu construiren aus gegebenen Anfangszuständen, die sich nur beliebig wenig von wahren oder decrementiellen Wellen unterscheiden. Hier wird man in praxi stets von Wellen reden dürfen, obschon es sich theoretisch um keine Wellen in unserem Sinne mehr handelt. Um solcher Zustände willen bestände natürlich nicht die

geringste Nöthigung, den Begriff der Pseudowelle überhaupt einzuführen. Glücklicher Weise handelt es sich aber bei dem Problem, von dem ich ausgegangen bin, bei dem Kernleiter nämlich, um solche Feinheiten durchaus nicht. Es handelt sich vielmehr nach meiner Meinung nur um solche Zustände, die reinen Pseudowellen sehr nahe kommen. Unter einer reinen Pseudowelle definire ich hiemit eine solche Wanderung eines örtlichen Maximums oder Minimums, das mit der Wärmegleichung verträglich ist. Betonen muss ich hier nochmals, dass wir uns vorderhand nur mit solchen Zustandsänderungen beschäftigen, die aus begrenzten Anfangsstörungen ohne weitere Einwirkung von aussen hervorgehen und wir uns die Achse der x zunächst unbegrenzt vorstellen.

Es handelt sich nun im Folgenden darum, die aufgestellten Sätze zu beweisen und dieselben dann noch an speciellen Beispielen zu erläutern. Die Ableitung der Lösung der Wellengleichung, die schon oben benützt wurde, sowie der beiden Wärmegleichungen, setze ich als bekannt voraus, man findet sie in so vorzüglicher Weise bei Riemann sowie in den meisten Handbüchern der mathematischen Physik. Es handelt sich zunächst um den Beweis, dass die Anwesenheit des zweiten Differentialquotienten nach der Zeit im Gegensatze zu den Wärmegleichungen bewirkt, dass die Ausbreitung der Anfangsstörung endliche Zeit erfordert. Die Wärme braucht, wie schon wiederholt erwähnt, theoretisch keine Zeit, um sich in die fernste Ferne zu begeben. Schon daraus darf man den Schluss machen, dass die Fourier'sche Gleichung unmöglich exact richtig sein kann. Ich komme weiter darauf noch zu sprechen. Den Beweis für den eben ausgesprochenen Satz werde ich in zwei Weisen führen, einmal auf Grund einer allgemeinen Ueberlegung, die zwar sehr anschaulich ist aber auf Strenge keinen Anspruch macht und sodann durch die Lösung der allgemeinsten Gleichung in Form einer Reihe, die für unsere Zwecke geeignet ist, und die durch Nullsetzen von h in die von Hermann mitgetheilte, von H. Weber herrührende Lösung eines speciellen Falles, deren Ableitung noch nicht bekannt ist, übergehen soll.

Erste Form des Beweises.

Schreibt man die allgemeine Gleichung in der Form

$$\frac{\partial^2 z}{\partial t^2} = c^2 \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} - 2f \frac{\partial z}{\partial t} - hz,$$

so erkennt man leicht, dass dadurch die mit doppelter Dämpfung versehene schwingende Saite dargestellt wird, falls f und h positiv sind. Die eine Dämpfung ist als eine der Geschwindigkeit proportionale Dämpfung aufzufassen, die etwa durch die Reibung eines Mediums in, dem die Saite schwingt, erzeugt sein könnte. Die zweite Dämpfung wäre dem Ausschlag proportinal. Man könnte sich vorstellen, dieselbe sei durch einen passend angebrachten elastischen Zug bewirkt, der die Saite in die Gleichgewichtslage zurückzuführen sucht. Nun wird man geneigt sein, die Annahme für zulässig zu halten, dass durch solche Dämpfungen, also durch Bewegungshindernisse, keine Vergrösserung der Ausbreitungsgeschwindigkeit herbeigeführt werden kann. Gibt man dies zu, so lässt sich zunächst für positive f und h und $f^2 < h$ beweisen, dass sie auch nicht verkleinert werden kann, sondern unverändert gleich c sein muss.

Wir bezeichnen, indem wir einer variabeln Ausbreitungsgeschwindigkeit als möglich Rechnung tragen die kleinste mit c' und bringen eine neue Dämpfung an $-2f_1 \frac{\partial z}{\partial t}$, so dass wir erhalten:

$$\frac{\partial^2 z}{\partial t^2} = c^2 \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} - 2(f + f_1) \frac{\partial z}{\partial t} - hz.$$

Diese Gleichung wird, falls $f + f_1 = \sqrt{h}$ gesetzt wird, wie man sich leicht überzeugt, befriedigt durch den Ausdruck $z = e^{-\sqrt{h}t}\left(f_1(x + ct) + f_2(x - ct)\right)$, also durch eine decrementielle Welle mit der constanten Ausbreitungsgeschwindigkeit $c \cdot c'$ ist also gleich c, d. h. die Ausbreitungsgeschwindigkeit wird durch dämpfende Glieder nicht vermindert und damit überhaupt nicht verändert.

Durch eine analoge Betrachtung kommt man zu dem Resultat, dass auch andere Werthe von f und h die Ausbreitungsgeschwindigkeit nicht ändern gegenüber der einfachen Wellengleichung.

Zweite Form des Beweises.

Auf dem eben beschrittenen Wege erlangt man wohl eine gewisse Wahrscheinlichkeit, aber nicht die gewünschte Gewissheit. Wir werden daher uns nach solchen Lösungen umsehen, welche sichere Schlüsse gestatten. Im Allgemeinen empfiehlt es sich, so scheint es zunächst, womöglich die Gleichung in geschlossenen Ausdrücken zu lösen. In dieser Richtung ist die Aufgabe auch schon längst gelöst. So findet man bei Dienger (Diff.- und Integralr. Bd. 3, S. 92 u. f.) die Zurückführung der allgemeinen Gleichung auf lösbare Specialformen durch geeignete Substitutionen.[1]) Die so erhaltenen Lösungen haben aber nicht die Eigenschaft, sich für z und $\partial z / \partial t$ wenn $t = 0$ ohne Weiteres auf gegebene Functionen von x zu reduciren, sind daher aus diesem Grunde für unseren Zweck nicht ohne Weiteres verwendbar.

Aber auch nach dieser Richtung ist das Problem mit grösster Allgemeinheit durch Cauchy gelöst, was Hermann vielleicht entgangen ist. Es rührt dies wohl daher, dass der Methode in deutschen Lehrbüchern, soweit ich übersehe, keine Aufnahme gefunden hat. Sie findet sich aber bei Laurent, Traité d'analyse tome VI, p. 183. Indessen ist auch mit dieser Cauchy'schen Lösung für die Discussion der uns vornehmlich interessirenden Frage wenig gewonnen. Mir ist es einstweilen, abgesehen von den bekannten schon gelösten Fällen, nicht gelungen, die auftretenden doppelten Integrale so umzuwandeln, dass man sie für den vorliegenden Zweck verwenden kann. Ich sehe daher einstweilen von näherer Mittheilung ab, möchte aber andererseits nicht verfehlen, die Aufmerksamkeit darauf gelenkt zu haben.

Am besten geeignet dürfte eine Lösung nach Art der von Weber angegebenen sein. Hermann, der sie mittheilt, sagt über die Ableitung nur: »Es lässt sich übrigens mittels Bessel-scher Functionen eine vollständige Integration der Gleichung 4a bewerkstelligen.« Dann folgt die Darstellung der Lösung, die indessen nicht ganz fehlerfrei ist. Da mir nun gelungen ist, die Ableitung des Weber'schen Resultates ohne Bessel'sche

1) Auf diesen Weg machte mich zuerst Herr College Privatdocent Dr. v. Weber aufmerksam, wofür ich ihm hiermit herzlich danke.

Functionen zu bewerkstelligen, so glaube ich diesen Weg der Integration mittheilen zu sollen. Da ferner die Methode nicht nur für den von Weber behandelten specielleren Fall ($h = 0$) von Bedeutung ist, so will ich gleich die allgemeinere Gleichung in Angriff nehmen. Wie weit übrigens meine Auflösung mit der Weber'schen übereinstimmt oder überhaupt verwandt ist, vermag ich nicht sicher anzugeben.

Herr Privatdocent Dr. Korn machte mich darauf aufmerksam, dass diese Methode im Princip vielfach angewandt wurde. Ich verdanke ihm die folgenden Literaturnachweise.

Schwarz: Ges. mathem. Abhandlungen: Ueber ein die Flächen kleinsten Flächeninhaltes betreffendes Problem der Variationsrechnung S. 241 u. f.

Poincaré: Sur les équations de la physique mathématique p. 65.

Picard: Déterminations des intégrales des équations linéaires, Journal de mathématique 1900, tome 6, cah. 1. In der letzten Arbeit sind auch die nöthigen Hinweise auf die früheren Arbeiten Picard's. Herrn Collegen Korn, der auf meine Veranlassung sich auch mit der »exacten« Lösung des Kernleiterproblems erfolgreich beschäftigt hat, worüber ich später berichten werde, sage ich für seine freundlichen Bemühungen ebenfalls meinen verbindlichsten Dank.

Wir verwandeln unsere Gleichung zunächst in eine andere, welche das Glied mit $\partial z/\partial t$ nicht mehr enthält. Wir setzen zu dem Zweck $z = e^{-ft} \cdot u$ und erhalten

$$\partial z/\partial t = e^{-ft}(\partial u/\partial t - fu),\ \partial^2 z/\partial t^2 = e^{-ft}(\partial^2 u/\partial t^2 - 2f\partial u/\partial t + f^2 u)$$

etc., schliesslich nach Division mit e^{-ft}

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = c^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + (f^2 - h)\, u.$$

Diese Gleichung wollen wir nun lösen.

Gesetzt, man kenne das allgemeine Integral irgend einer partiellen homogenen Differentialgleichung $F_1 = 0$. Die Lösung sei mit L bezeichnet und so beschaffen, dass unter bestimmten Umständen sich L auf gegebene Functionen reducire. Man

solle nun durch Zusatzglieder zu L die Lösung einer Gleichung finden, die zwar auch homogen, aber um ein Glied reicher ist. Zu diesem Zweck setze man zunächst L versuchsweise in die neue Gleichung ein ($F_2 = 0$) ein. Dieselbe wird jetzt natürlich nicht mehr identisch befriedigt, sondern es bleibt ein Restglied R_0. Fügt man dieses zur ersten Gleichung, so erhält man eine dritte $F_3 = F_1 + R_0 = 0$. Diese dritte Gleichung ist natürlich nicht mehr homogen aber eventuell leichter zu integriren als die gegebene Gleichung $F_2 = 0$.

Irgend ein particuläres Integral sei C_0. Dann betrachten wir C_0 als erstes Correctionsglied, das zur Lösung L hinzuzufügen ist. Wir setzen hierauf $L + C_0$ in F_2 ein und erhalten ein neues Restglied R_1. Die Gleichung $F_1 + R_1 = 0$ liefere ein neues particuläres Integral C_1, dieses wieder ein neues Restglied u. s. w. Bei passender Bestimmung der einzelnen particulären Integrale erhält man dann schliesslich eine Lösung in der Form $u = L + \sum_{n=0}^{n=\infty} C_n$. Man wird es so einzurichten suchen, dass die Correctionsglieder unter gewissen Bedingungen verschwinden, z. B. in u und $\frac{\partial u}{\partial t}$ für $t = 0$ und erreicht damit den Vortheil, dass die neue Lösung sich auf dieselben Functionen reducirt wie L in der ursprünglichen Gleichung. Selbstverständlich muss man darnach trachten, die particulären Integrale in möglichst einfacher Gestalt zu gewinnen. Wir wenden nun das Gesagte auf die obige Gleichung an, indem wir zur Vereinfachung der Schreibweisen noch $(f^2 - h)$ gleich g setzen. Wir haben dann

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - c^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - g u = 0.$$

F_1 lautet in diesem Falle

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - c^2 \frac{\partial u^2}{\partial x^2} = 0.$$

L ist bekanntlich $= f_1 (x + ct) + f_2 (x - ct)$.[1])

1) Wir nehmen natürlich für das Folgende an, dass f_1 und f_2 für sich und für die ersten und zweiten Differentialquotienten die erforderlichen Bedingungen in Bezug auf Eindeutigkeit, Endlichkeit und Stetigkeit erfüllen.

Die Correctionsglieder sollen sowohl in u als auch in $\partial u/\partial t$ für $t = 0$ verschwinden.

$$R = -gf_1\,(x + ct) - gf_2\,(x - ct),$$

demnach

$$F_2 = \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - c^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - g\,[f_1\,(x + ct) + f_2\,(x - ct)] = 0.$$

Diese Gleichung ist allgemein gelöst, aber diese Lösung enthält doppelte Integrale; wir wollen daher eine Lösung versuchen, in welcher nur eine einzige Integration vorkommt. Wir setzen also zunächst

$$C_0 = \int_{\varphi_1\,(xt)}^{\varphi_2\,(xt)} \varphi\,(xt\alpha)\,d\alpha$$

als die allgemeinste Form, welche C_0 annehmen kann. Wir versuchen jetzt weiter, wie weit wir die vorkommenden Functionen vereinfachen können.

Setzen wir C_0 in F_2 ein, so ergiebt sich eine erste wesentliche Vereinfachung, wenn wir festsetzen, dass die drei vorkommenden Functionen die Wellengleichung befriedigen. Sie müssen also Functionen von $x + ct$ und $x - ct$ sein. Wir versuchen natürlich, ob es nicht lineare Functionen sein können und erhalten

$$C_0 = \int_{a_1 + a_2 x + a_3 ct}^{b_1 + b_2 x + b_3 ct} (\varphi_1 + \varphi_2 x + \varphi_3 ct)\,d\alpha.$$

Setzen wir diesen vereinfachten Ausdruck ein, so ergiebt sich sofort, dass die Integrationsgrenzen mit $x + ct$ resp. $x - ct$ identisch sein müssen.

Wir erhalten also:

$$C_0 = \int_{x - ct}^{x + ct} (\varphi_1 + \varphi_2 \cdot x + \varphi_3 \cdot ct)\,d\alpha,$$

wobei $\varphi_1\,\varphi_2\,\varphi_3$ Functionen von α sind.

Setzen wir diesen Ausdruck ein, so erhalten wir nach den nothwendigen Vereinfachungen:

$$F_2{}^0 = \varphi_3(x+ct) + \varphi_3(x-ct) - \varphi_2(x+ct) + \varphi_2(x-ct)$$
$$- \frac{g}{2c^2} f_1(x+ct) - \frac{g}{2c^2} f_2(x-ct) = 0.$$

Daraus ergiebt sich sofort:

$$\varphi_3 + \varphi_2 = + \frac{g}{2c^2} f_2$$
$$\varphi_3 - \varphi_2 = + \frac{g}{2c^2} f_1$$

Also:

$$\varphi_3 = \frac{g}{4c^2}(f_1 + f_2);\ \varphi_2 = - \frac{g}{4c^2}(f_1 - f_2),$$

φ_1 bleibt zunächst willkürlich. Zu seiner Bestimmung dient unsere obige Festsetzung, dass $\frac{\partial C_0}{\partial t}$ für $t = 0$ verschwinden soll. Wir erhalten nämlich:

$$\frac{\partial C_0}{dt}_{(t=0)} = \varphi_1(x) - \frac{g}{4c^2}[f_1(x) - f_2(x)]\, x$$
$$\varphi_1(\alpha) = \frac{g}{4c^2}[f_1(\alpha) - f_2(\alpha)]\, \alpha.$$

Demnach ergiebt sich schliesslich:

$$C_0 = \frac{g}{4c^2}\int_{x-ct.}^{x+ct} [-(\alpha - x - ct) f_2(\alpha) + (\alpha - x + ct) f_1(\alpha)]\, d\alpha.$$

Bei der Bestimmung von C_1 ist natürlich zu beachten, dass wir eine Reihe erhalten wollen, das zweite Glied also möglich ähnlich dem ersten sein muss. Wir setzen daher versuchsweise

$$C_1 = \int_{x-ct}^{x+ct} n' [-(\alpha - x - ct) f_2(\alpha) + (\alpha - x + ct) f_1 \alpha]\, d\alpha$$

wobei n' eine vorläufig noch völlig unbekannte Function von x, t und α ist. Setzt man diesen Ausdruck in die entsprechende Hilfsgleichung ein, so lassen sich die entstehenden Glieder in zwei Gruppen theilen, nämlich in eine Reihe bestimmter Integrale und in Ausdrücke, die vom Integralzeichen frei sind. Es ist klar, dass diese Glieder für sich identisch 0 sein müssen. Die unter dem Integralzeichen auftretenden Glieder haben zum Theil f_1, zum Theil f_2 als Factor. Da f_1 und f_2 von einander völlig

unabhängig sind, so müssen diese beiden Factoren jeder für sich verschwinden. Das ergiebt für n' zwei simultane partielle Differentialgleichungen zweiter Ordnung, aus welcher sich aber leicht die Folgende erster Ordnung ableiten lässt:

$$(\alpha - x)\frac{\partial n'}{\partial t} - c^2 t \frac{\partial n'}{\partial x} = 0.$$

Das vollständige Integral dieser lautet:

$$m(c^2 t^2 + 2 \alpha x - x^2 + b).$$

Durch Einsetzen erhalten wir leicht, dass b gleich $-\alpha^2$ und $m = \frac{g^2}{32 c^4}$ ist.

Bezeichnet man jetzt mit v den Ausdruck $\frac{g}{c^2} \cdot [c^2 t^2 - (\alpha - x)^2]$ so lassen sich die beiden ersten Glieder, wie folgt schreiben:

$$C_0 = \frac{g}{c^2}\int_{x-ct}^{x+ct} \frac{1}{4} v^0 \cdot [- \cdot \cdot \cdot]\, d\alpha \text{ und } C_1 = \frac{g}{c^2}\int_{x-ct}^{x+ct} \frac{1}{32} v^1 [\cdot \cdot \cdot]\, d\alpha$$

In dieser Form erkennt man ohne Weiteres, dass man es in unserem Falle mit einer nach Potenzen von v fortschreitenden Reihe zu thun hat. Vorläufig ist nur das Gesetz der Coëfficienten noch unbekannt. Dasselbe lässt sich aber einfach ermitteln, indem man den Coëfficienten des m^{ten} Gliedes aus dem $\mathrm{m}-1^{\text{ten}}$ ableitet. Man erhält so schliesslich:

$$u = f_1(x + ct) + f_2(x - ct) + \sum_{n=o}^{n=\infty} C_n$$

wobei

$$C^n = \frac{g}{c^2}\int_{x-ct}^{x+ct} \frac{(n+1)}{2^{2n+2}(n+1)!\,(n+1)!} v^n [-(\alpha - x - ct) f_2(\alpha) + (\alpha - x + ct) f_1(\alpha)]\, d\alpha$$

und für unsere ursprüngliche Gleichung

$$z = e^{-ft} u, \text{ wobei dann}$$
$$g = (f^2 - h).$$

Unser Resultat geht in das von Weber angegebene über, wenn man $h = 0$ setzt und die Functionen f_1 und f_2 mittels der Anfangsbedingungen ausdrückt. Doch ist gerade hier Hermann ein Irrthum unterlaufen, indem die Beziehung etwas verwickelter ist, in welchen die Hilfsfunction ψ zu den Anfangszuständen steht. Auch ist ein Vorzeichen unrichtig.

Das wichtigste Ergebniss, das sich aus dem Resultat ergiebt, ist die endliche Störungsausbreitung, die leicht sich darthun lässt. Für den Fall, dass f_1 und f_2 nur für gewisse Functionswerthe von Null verschieden sind, leuchtet ja unmittelbar ein, dass der Werth der Integrale so lange Null ist, als $x - ct$ und $x + ct$ jenem Bereich nicht angehört. Dasselbe ist aber auch der Fall, wenn f_1 und f_2 im oben näher erörterten Sinne unendlich lange Wellen darstellen würden, wie nicht schwer zu zeigen ist. Ich führe dies nicht näher aus, dagegen will ich wegen der Wichtigkeit eine Andeutung über den Convergenzbeweis machen. Wie man sich leicht überzeugen kann, genügt dazu der Nachweis, dass

$$K(v) = \sum \frac{(n+1)}{(n+1)!\,(n+1)!\,2^{2n+2}}\, v^n$$

convergirt.

Zu diesem Zweck bilden wir den Quotienten zweier aufeinanderfolgender Glieder, nämlich:

$$\frac{\dfrac{n+1}{(n+1)!\,(n+1)!\,2^{2n+2}}\, v^n}{\dfrac{n}{n!\,n!\,2^{2n}}\, v^{n-1}}.$$

Dieser wird schliesslich:

$$= \frac{v}{4\,n\,(n+1)},$$

mithin für wachsendes $n = 0$ (eine genügende Bedingung für die Convergenz) so lange x, t und damit auch α endliche Werthe haben.

$K(v)$ ist übrigens nicht nur endlich, sondern auch stetig.

Dass im Allgemeinen aber die Wellenberge eine von der Ausbreitungsgeschwindigkeit völlig verschiedene Wanderungsgeschwindigkeit und zwar eine nicht constante besitzen, bedarf

der Wichtigkeit dieser Frage halber eines ausführlicheren Beweises. Ich führe denselben durch die Ueberlegung, dass ebenso wie man aus der allgemeinen Gleichung stetig die reine Wellengleichung durch Nullwerden-Lassen der betreffenden Coëfficienten hervorgehen lassen kann, man ebenso in der Lage ist, die reine Wärmegleichung entstehen zu lassen. Dabei wächst, wie es selbstverständlich ist, die Geschwindigkeit der Störungsausbreitung über jeden Werth. Bei der Wärme ist sie ja theoretisch unendlich gross. Können wir also darthun, dass wir bei der Wärme Pseudowellen aus gegebenen Anfangsstörungen haben, dann ist unser allgemeiner Satz bewiesen.

Die einfache Pseudowelle der Wärme.[1])

Ein cylindrischer unendlich langer Stab, der von einer für Wärme völlig undurchlässigen Hülle umgeben ist, sei zur Zeit $t = 0$ bei $x = 0$ stark erwärmt (resp. abgekühlt), sonst sei seine Temperatur überall Null, dann wird nach Fourier die Wärmebewegung dargestellt durch die Gleichung:

$$\vartheta = \frac{\sigma}{\sqrt{t}} e^{-\frac{x^2}{4c^2 t}}$$

ϑ bezeichnet die Temperatur, c^2 ist die Constante der zugehörigen Fourier'schen Gleichung

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial t} = c^2 \frac{\partial^2 \vartheta}{\partial x^2}$$

und σ ist eine von der bei $x = 0$ aufgehäuften Wärmemenge (Kältemenge) abhängige Constante.

Aus der Gleichung ergiebt sich sofort, dass schon nach kürzester Zeit ϑ an unendlich ferner Stelle einen von Null verschiedenen Werth hat: die unendliche Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Wärme. Analysirt man den Vorgang näher, so kann man namentlich zwei wichtige Thatsachen feststellen. Einmal

1) Vergl. Hoorweg, Pflüger's Archiv Bd. 71 S. 128. Der Begriff der Pseudowelle ist bei Hoorweg übrigens nicht klar entwickelt.

bleibt der Coordinatenanfang der stets am höchsten temperirte Punkt. Bildet man nämlich $\partial \vartheta / \partial x$, so erhält man

$$\frac{\partial \vartheta}{\partial x} = - \frac{2 \sigma x}{4 c^2 \sqrt{t^3}} e^{-\frac{x^2}{4 c^2 t}}$$

Dieser Ausdruck kann nur verschwinden für $x = 0$. Es findet in diesem Falle also nichts statt, was als Welle oder auch als Pseudowelle bezeichnet werden könnte.

Trotzdem sich die Sache also in gar keiner Weise wellenartig verhält, kann jemand doch zu Fehlschlüssen verleitet werden. Denkt man sich nämlich die Hülle an zwei kleinen Stellen einmal nahe am Coordinatenanfang und einmal in grosser Entfernung durchbrochen und an diesen Stellen die Enden einer geeigneten Thermosäule angelegt, so wird ein damit in Verbindung stehendes Galvanometer zur Zeit $t = 0$ natürlich keinen Strom anzeigen; es würde dies aber schon nach unendlich kurzer Zeit thun, wenn es unendlich empfindlich wäre. Da aber alle unsere Instrumente erst von einem gewissen Schwellenwerth an für uns merklich reagiren, so wird eine gewisse Latenzzeit vergehen, bis das Galvanometer sich zu regen beginnt. Diese Dauer ist also nicht vom Vorgang allein, sondern vor Allem auch von dem messenden Instrumente abhängig. Wer hier Wellen absolut sehen will, wird in die Versuchung kommen, zu schliessen, dass es gerade diese Zeit sei, welche die Welle brauche, um zu der proximalen Löthstelle zu gelangen und in dem Vorhandensein dieser Zeit geradezu einen Beweis dafür erblicken, dass man es hier mit wahren Wellenerscheinungen zu thun habe.

Die Täuschungsmöglichkeit ist aber noch viel grösser. Der Galvanometerausschlag beginnt nämlich zuzunehmen und wächst bis zu einem Maximum, um dann wieder allmählich abzunehmen. Wer eine Welle sehen will, wird schliessen, dass diese offenbar unter der proximalen Löthstelle hindurchwandere. Dass sie die entferntere Löthstelle nicht erreicht, kann ja durch Decrement bedingt sein etc. In Wirklichkeit handelt es sich aber gar nicht um ein örtliches Maximum, sondern ausschliesslich um ein zeitliches. Die proximale Löthstelle hat am Anfange die Temperatur

Null und nach sehr langer Zeit wieder. Dazwischen muss sie einmal am wärmsten sein. Dabei ist aber in jedem Momente jede entferntere Stelle auch kälter. Es kann also in dem von uns betrachteten Falle weder von einer Welle noch auch von einer Pseudowelle die Rede sein.[1]) Auf den Kernleiter angewandt, ergeben sich völlig analoge Verhältnisse, wenigstens in erster Annäherung. Statt Wärmemenge ist eine entsprechende polarisatorische Ladung zu setzen, wie sie etwa durch »unipolare« kurz dauernde Zuleitung eines Stromes erzeugt werden könnte. Proximale Löthstelle ist gleich proximale Elektrode etc.

Diese Verhältnisse ändern sich aber wesentlich, wenn zur Zeit $t = 0$ nicht nur eine, sondern zwei oder mehr erwärmte, resp. abgekühlte Stellen am Stabe gegeben sind. Hier treten örtliche, aber mit der Zeit wandernde Maxima auf, für die ich den Namen reine Pseudowelle in Vorschlag gebracht habe.

Wir wollen uns gleich den typischsten Fall construiren. Zur Zeit $t = 0$ sei bei $x = + a$ der Stab stark erwärmt, und bei $x = - a$ ebenso stark abgekühlt. Der Vorgang kann dann genügend dargestellt werden durch den Ausdruck:

$$\vartheta = \frac{\sigma}{\sqrt{t}} \left(e^{-\frac{(x-a)^2}{4c^2 t}} - e^{-\frac{(x+a)^2}{4c^2 t}} \right)$$

Bilden wir hier den Ausdruck $\partial\vartheta / \partial x$, so erhalten wir:

$$\frac{\partial\vartheta}{\partial x} = - \frac{\sigma}{\sqrt{t^3}} \cdot \frac{1}{4c^2} \left(2(x-a)\, e^{-\frac{(x-a)^2}{4c^2 t}} - 2(x+a)\, e^{-\frac{(x+a)^2}{4c^2 t}} \right)$$

Setzen wir $\frac{\partial\vartheta}{\partial x} = 0$, so erhalten wir:

$$(x-a)\, e^{-\frac{(x-a)^2}{4c^2 t}} = (x+a)\, e^{-\frac{(x+a)^2}{4c^2 t}}$$

oder:

$$e^{\frac{4xa}{4c^2 t}} = \frac{x+a}{x-a} \quad \text{oder:} \quad \frac{xa}{c^2 t} = \log \frac{x+a}{x-a}$$

1) Nur bildlich kann man hier mit Fourier von einer Welle resp. richtiger Pseudowelle der Temperaturmaxima reden. Ich werde event. den Ausdruck Zeitpseudowelle gebrauchen, um dieses Wandern eines nur zeitlichen Maximums kurz zu bezeichnen.

Aus dieser Gleichung ist leicht abzuleiten, dass jedem positiven oder negativen x ausserhalb des Intervalles $x = + a$ bis $x = - a$ ein positiver Werth von t entspricht, der ihr Genüge leistet, und der um so grösser ist, je grösser der Absolutwerth von x genommen wird. Wir haben also ein mit der Zeit bis ins Unendliche stetig fortrückendes Maximum resp. Minimum. Dass es sich auf der positiven Seite um ein Maximum handelt, lehrt der Werth von $\frac{\partial^2 \vartheta}{\partial x^2}$. Die Gleichung können wir auch so schreiben:

$$\frac{x a}{c^2 t} = log \left(1 + \frac{2 a}{x - a}\right)$$

Da wir nur angenähert uns orientiren wollen, so setzen wir

$$\log \left(1 + \frac{2 a}{x - a}\right) = \frac{2 a}{x - a},$$

was erlaubt ist, wenn x gegen a hinreichend gross ist. Wir erhalten dann ferner:

$$x (x - a) = 2 c^2 t \text{ oder auch}$$

$$x^2 = 2 c^2 t \quad t = \frac{x^2}{2 c^2}.$$

Wir sehen also, bei der einfachsten Pseudowelle wächst die Zeit mit dem Quadrate der Entfernung vom Anfangspunkte, der Mitte zwischen erwärmter und abgekühlter Stelle.

Bei unserem Stabe werden wir also auf der Seite der $+ x$ zuerst eine positive und dann eine negative Phase der Wärme-Pseudowelle an unserm Galvanometer wahrnehmen. Am Kernleiter entspricht unser Fall annähernd jenen Rheotomversuchen, bei denen bipolar kurze Zeit ein constanter Strom zugeleitet wurde. Die entsprechenden Versuche von Hermann und Samway und von Boruttau sind damit in erster Annäherung wenigstens erklärt.

Es mag befremdlich erscheinen, warum in dem zuerst betrachteten Falle das Maximum an seiner Stelle bleibt, in dem zweiten aber wandert. Das ist aber leicht plausibel zu machen. Im ersten Falle sind die Ableitungsbedingungen für die Wärme

nach beiden Seiten streng symmetrisch. Es wird der Berg gewissermaassen von beiden Seiten gleich abgetragen. Im zweiten Falle sind die Bedingungen ungleich. Der Berg rückt von der Seite weg von der mehr abgetragen wird, d. h. das Wärmemaximum rückt von der abgekühlten Stelle weg. Man sieht auch, dass Kleinerwerden und Weiterrücken untrennlich mit einander verbunden sind.

Es ist von Interesse, zu erfahren, wie sich die Grösse der Pseudowelle des Maximums mit der Entfernung ändert. Wir treiben dabei natürlich nur angenäherte Rechnung. Zu diesem Zweck setzen wir in unsere Formeln für t den Werth ein, den t annimmt, wenn die Pseudowelle gerade bei x ankommt. Wir erhalten bei positivem x:

$$\vartheta = \frac{\sigma}{\sqrt{\frac{x^2}{2c^2}}} \left(e^{-\frac{\left(1-\frac{a}{x}\right)^2}{2}} - e^{-\frac{\left(1+\frac{a}{x}\right)^2}{2}} \right).$$

Ist jetzt $\frac{a}{x}$ hinreichend klein, so hat man

$$\vartheta = \frac{\sigma}{\sqrt{\frac{x^2}{2c^2}}} \left(e^{\frac{a}{x}} - e^{-\frac{a}{x}} \right) \cdot e^{-\frac{1}{2}}$$

Wir entwickeln $e^{\frac{a}{x}}$ in eine Reihe und brechen mit dem zweiten Gliede ab

$$\vartheta = \frac{\sqrt{2}\, c\, \sigma}{x} \cdot \frac{2a}{x} \cdot e^{-\frac{1}{2}} = \frac{\sqrt{8} \cdot c\, \sigma\, a}{x^2}\, e^{-\frac{1}{2}}.$$

Der Ausdruck ist offenbar mit positivem Zeichen zu nehmen auf Seite der $+ x$, mit negativem auf Seite der $- x$. Wir erhalten also für die absolute Höhe des Pseudowellenberges

$$[\vartheta] = \frac{\sqrt{8}\, c \cdot \sigma\, a}{x^2} \cdot e^{-\frac{1}{2}}$$

Die Pseudowelle hat also naturnothwendig ein sehr starkes Decrement und zwar ein örtliches. Sie sinkt bei doppelter Entfernung vom Anfangspunkte auf etwa ein Viertel ihres Werthes. Auf ein Missverständniss mache ich aber hier gleich aufmerksam.

Das Absinken der Pseudowelle ist nicht ohne Weiteres zu identificiren mit dem Absinken des Ausschlages der ersten Phase auf den Werth des Ausschlages in der zweiten Phase. Da ist die Beziehung weniger einfach. Namentlich beachte man, dass an jeder Stelle der Ausbildung des örtlichen Maximums diejenige des zeitlichen vorhergeht. Der eigentlichen oder Ortspseudowelle läuft eine Zeitpseudowelle voraus.

Kann der Stab, den wir betrachten, nach aussen Wärme abgeben, so bleiben die obigen Resultate im Wesentlichen ungeändert. Nur tritt noch ein weiterer, rein zeitlicher Factor hinzu bei hinreichend dünnem Stab. Alle unsere bisherigen Schlussfolgerungen finden nach meiner Meinung in den Versuchen von Hermann und Samway am Kernleiter vielfache Bestätigung. Ich betrachte diese geradezu als Beweis dafür, dass für den Kernleiter in erster Annäherung die Wärmegleichung gilt — Gleichung 8 und 9 meiner früheren Abhandlung. — Hermann theilte diese Meinung nicht. Daraus erklärt sich dann auch, warum Hermann die von ihm bereits im Jahre 1873 gefundene Ableitung der Kernleitergleichung nicht explicite veröffentlichte — das ist erst nach mir geschehen, sondern immer eine genauere suchte. Er glaubte mit derselben seine eigenen Resultate nicht erklären zu können. Insofern das Glied mit z in Hermann's Gleichung fehlte, waren seine Bedenken ja auch gerechtfertigt. Im Uebrigen gedenke ich auf den obigen Punkt zurückzukommen, wenn die Nachprüfung und Erweiterung der Hermann-Samway'schen Versuche von meiner Seite beendet sein werden.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu unserem Ausgangspunkt zurück. Die beiden Wärmegleichungen lassen also Pseudowellen zu. Die Wanderungsgeschwindigkeit derselben hat nichts zu thun mit der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Anfangsstörung, die ja hier unendlich gross ist. Also lässt auch die allgemeine Gleichung, von der wir oben ausgingen, wandernde Maxima aus endlichen und überall begrenzten Anfangsstörungen zu, deren Wanderungsgeschwindigkeit[1]) wenigstens in keinem einfachen Verhältniss zur Ausbreitungsgeschwindigkeit steht, da ja die Wärme-

1) Sie kann nur im allgemeinen nicht grösser sein.

gleichungen nur einen speciellen Grenzfall unserer allgemeinen Gleichungen darstellen, dem sich diese stetig nähern kann.

Bedeutung des wichtigsten gefundenen Resultats für eine fundamentale Frage der Elektricitätslehre.

Das eben gefundene Resultat bezüglich des Vorkommens der Pseudowellen halte ich kaum für so wichtig als das andere, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Anfangsstörung constant ist und nur von dem Verhältniss der Coëfficienten der beiden zweiten Differentialquotienten abhängt. Es wird dies sofort klar, wenn wir das gefundene Resultat auf die Maxwell'sche Theorie der Elektricität anwenden. Wenn wir uns den Raum von einem vollständigen Isolator erfüllt denken und ausserdem annehmen, dass alle Veränderung nur von x und t abhängt, so führen die Maxwell'schen Fundamentalgleichungen für eine beliebige in Betracht kommende Grösse nur auf die Wellengleichung. Für einen vollkommenen Leiter indessen erhält man die Wärmegleichung. Bei letzterer aber ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit und -Störung unendlich gross. Wir hätten also für den vollkommenen Leiter auch nach Maxwell eine sofortige Wirkung elektrischer Störung auch in unendliche Ferne, eine Art actio in distans, die man seit Maxwell und Hertz aus der Elektricitätslehre verbannt wähnte. Der scheinbare Widerspruch löst sich dahin auf, dass sowohl der vollkommene Isolator als auch der vollkommene Leiter nur theoretische Grenzbegriffe darstellen, in Wirklichkeit sind alle Substanzen Halbleiter und für diese bekommen wir die Gleichung:

$$\frac{\partial^2 z}{\partial t^2} + 2f\frac{\partial z}{\partial t} = c^2\frac{\partial^2 z}{\partial x^2}$$

wobei z irgend einen der wichtigen Grössen, elektrische magnetische Kraft resp. Verschiebung etc., darstellt. Damit ergiebt sich nach dem Obigen eine durchaus endliche Störungsausbreitung zunächst für den Halbleiter und damit auch für jeden wirklich vorkommenden Leiter. Trotzdem kann man ruhig sagen, für den Leiter gilt die Wärmegleichung, denn im Bereiche des Messbaren sind die Abweichungen von der Wärmegleichung praktisch Null.

Ganz dasselbe lässt sich aber auch für die Wärmebewegung selbst sagen, die unendliche Fortpflanzungsgeschwindigkeit ist auch hier durchaus unwahrscheinlich. Man wird auch hier annehmen müssen, dass für die erste Wirkung einer Störung in die Ferne die Wärmegleichung besser ersetzt wird durch eine solche, welche auch den zweiten Differentialquotienten nach der Zeit enthält, wenn auch mit ungemein kleinem Coëfficienten, immer vorausgesetzt, dass es überhaupt möglich ist, die Wärmebewegung durch eine lineare Differentialgleichung zweiter Ordnung mit constanten Coëfficienten hinreichend exact darzustellen.

Dass sich die Sache bei der Wärme nothwendig so verhält, ist ganz selbstverständlich, wenn man die Poisson'sche Vorstellung zu Grunde legt. Da findet bekanntlich die Fortleitung derart statt, dass von den erwärmten Punkten gewöhnliche Wärmestrahlen ausgehen, die die Erwärmung durch Absorption hervorbringen. Natürlich kann dann sich erst irgend eine Störung an entfernter Stelle geltend machen, wenn die Strahlung dort angelangt ist.

Ganz dasselbe gilt natürlich auch für den Kernleiter. Auch hier ist, soweit es sich um erste Wirkung einer Störung an sehr ferner Stelle handelt, nothwendig genau wie bei der Wärme ein Glied mit dem zweiten Differentialquotienten nach der Zeit erforderlich. Nur behaupte ich, dass dieses Glied bei messbaren Werthen der Polarisation beim Platindraht-Kernleiter wenigstens nicht in Betracht kommt. Es rührt von der Induction, vielleicht auch von dem noch nicht absolut sicher bekannten Gesetz her, nach welchem durchgehender Strom die Polarisation beeinflusst. In erster Annäherung besteht hier bekanntlich die Beziehung:

$$\frac{d\,(Pol)}{d\,t} = c\,J - h\,(Pol).$$

und eine Reihe von Experimenten beweisen, dass sie hinreichend genau ist. Allenfalls ist es erforderlich, die auftretenden Constanten als Functionen der Polarisation[1]) darzustellen, aber nichts deutet darauf hin, dass wir in diese Fundamentalbeziehung den zweiten Differentialquotienten nach der Zeit einzuführen hätten, wenigstens wenn wir vom sogen. Polarisationsmaximum und dem Beginne der Gasentwickelung hinreichend entfernt bleiben.

1) Auch von J?

Was nun die Induction angeht, so führt sie auf Ausbreitungsgeschwindigkeiten von solcher Grössenordnung, dass dieselben gar nicht in Betracht kommen bei angeblich wahren Wellen mit einer Fortpflanzungsgeschwindigkeit von 20 bis 200 m in der Sekunde.

Ueber einen scheinbaren Widerspruch unserer Resultate mit einem bekannten Ergebniss der Lehre vom Licht.

Wir haben gefunden, dass die Hinzufügung einer der Geschwindigkeit proportionalen Dämpfung die Geschwindigkeit der Störungsausbreitung nicht vermindert. Eine solche ist[1]) gegeben beim Licht in absorbirenden Medien (elektrischen Wellen in Halbleitern). Hier gilt es nun aber als feststehend, dass gerade durch die Absorption die Geschwindigkeit des Lichtes geändert wird. Beide Behauptungen sind richtig, und der Widerspruch klärt sich in folgender einfacher, die obigen Anschauungen bestätigender Weise auf.

Eine einfache Störung würde sich auch im absorbirenden Medium nach derselben Zeit schon geltend machen wie im nicht absorbirenden Medium, aber in den Fällen, für die der obige Satz gilt, handelt es sich nicht um die Ausbreitung einer Anfangsstörung im im Uebrigen unendlich ausgedehnten Medium, sondern handelt sich darum, was geschieht, wenn auf die Grenzfläche eines solchen begrenzten Mediums eine periodische Einwirkung erfolgt. Es handelt sich hier nicht um spontane Störungsausbreitungen, sondern um erzwungene Wellen.

Erzwungene Wellen.

Bisher hatten wir nämlich immer angenommen, dass eine überall endliche und begrenzte (resp. im Unendlichen wenigstens verschwindende) Anfangsstörung gegeben sei. Wir nahmen an, dass der Stab der Kernleiter etc. unendlich lang sei und endlich auch, dass, abgesehen von der Herstellung des Anfangszustandes, an keiner Stelle eine Einwirkung von aussen erfolge. Sind diese

1) In einer ersten Annäherung vgl. Boltzmann Vorl. über die Maxwell'sche Theorie I, S. 102.

Bedingungen nicht mehr gegeben, so können selbst bei der Wärmebewegung Zustände eintreten, in denen Maxima resp. Minima durchaus mit constanter Geschwindigkeit, wenn auch starkem Decrement weiter wandern, d. h. es können dann decrementielle Wellen auftreten, bei denen aber schon im ganzen Bereiche eine Störung von vornherein herrscht.

Wir wollen das nur für die reine Wärmegleichung erörtern. Dieselbe

$$\frac{\partial z}{\partial t} = c^2 \frac{\partial z^2}{\partial x^2}$$

wird nämlich befriedigt durch den Ausdruck:

$$z = A\, e^{-\frac{v x}{2 c^2}} \cos \frac{v}{2 c^2} (x - v\, t).$$

Dies stellt eine decrementielle Welle dar, die mit der Geschwindigkeit v in der positiven x Achse sich fortpflanzt. v ist ganz beliebig, wodurch schon allein der grosse Unterschied von gewöhnlichen Licht- und Schallwellen erhellt.

Construirt man sich zu dem so gefundenen Resultat den Anfangszustand zur Zeit $t = 0$, so erhält man:

$$z = A\, e^{-\frac{v x}{2 c^2}} \cos \frac{v}{2 c^2}\, x.$$

Für $x = -\infty$ werden die Functionswerthe $\pm \infty$.

Das Resultat scheint also zunächst keinen Sinn zu haben, aber es hat doch eine gewisse Bedeutung. Wenn wir nämlich unsern Stab begrenzen, so ist es natürlich möglich, von aussen durch passende Erwärmung und Abkühlung diejenigen Schwankungen der Temperatur zu erzeugen, die diesen Begrenzungen nach dem Obigen zukämen. Dann muss selbstverständlich auch in dem Zwischenstück, wenn in ihm ausserdem zur Zeit $t = 0$ die richtige Temperaturvertheilung gegeben ist, der Vorgang genau nach obiger Gleichung verlaufen. Wir erhalten also allgemein das Resultat, dass in der That bei geeigneter periodischer Einwirkung auf einzelne Stellen des Stabes Wellen entstehen können, Wellen, die einmal stark decrementiell wären und deren Fortpflanzungsgeschwindigkeit ganz von der Art der Periode der Einwirkung abhängt.

Solche Wellen können aber aus solchen Anfangszuständen, wie wir sie im ersten Theil beobachtet haben, überhaupt nicht hervorgehen, wenigstens nicht in aller Strenge. Das hindert aber natürlich nicht, dass aus sehr complicirten Anfangszuständen Pseudowellen möglich sind, die für kurze Zeiten und Strecken solchen erzwungenen Wellen sehr gleichen. Wie weit diese Verhältnisse bei der genaueren Würdigung einiger von Boruttau beobachteten Erscheinungen am Kernleiter in Betracht kommen können, will ich hier nicht erörtern. Nur meine Ueberzeugung, dass auch diese Erscheinungen, wenigstens im Bereich der ableitenden Elektroden in erster Annäherung mit der Wärmegleichung verträglich sind, will ich ausdrücklich betonen.

Schlusswort.

Ich habe beabsichtigt, mit den vorhergehenden Zeilen in erster Linie eine Verständigung über Ausdrucksweise und die Art der Darstellung herbeizuführen für Alle, die sich mit Erscheinungen am Kernleiter und Nerven beschäftigen. Man wird diejenigen Experimente, bei denen einfache Anfangszustände gegeben sind, scharf trennen müssen von denjenigen, wo diese augenscheinlich sehr verwickelt sind und namentlich von denen, bei welchen eine nicht bloss momentane Einwirkung erfolgt. Man wird aber auch die Fiction aufgeben müssen, als genüge es, um anscheinende Wellen zu erklären, wenn irgendwie der zweite Differentialquotient nach der Zeit in der betreffenden Gleichung eine bescheidene Rolle spielt.

München, im Juni 1900.

Globulin als Alkali-Eiweissverbindung.

Von

Johannes Starke.

Im Folgenden soll gezeigt werden, dass sich die Lösungs- und Fällungsreactionen der Globuline nur daraus erklären lassen, dass diese in den thierischen Säften als Alkali-Eiweissverbindungen vorhanden sind.

Wie sich das in den thierischen Säften vorhandene Eiweiss zu dem ebendaselbst vorhandenen Alkali verhält, darüber bestehen schon eine Menge von Angaben. Diese Literatur muss freilich bis zu dem Zeitpunkte mit Vorsicht aufgenommen werden, an welchem das Verwechseln von Albumin und Globulin aufhörte. Und dieser Zeitpunkt ist — wenn man einmal von den chemischen Physiologen selbst absieht — vollständig und allgemeingiltig auch heute noch nicht erreicht, obwohl solches kaum entschuldigt werden kann. Denn seit Schmidt's, Hammarsten's, Frédéricq's, Arthus' und vieler Anderer Arbeiten sind wir stets im Stande, Albumine und Globuline von einander zu unterscheiden und sie auch praktisch von einander zu trennen, weil nicht allein die Lösungs- und Fällungsreactionen, sondern auch die centesimalen Zusammensetzungen der beiden Eiweisskörper verschiedene sind.

Solange nun Albumine und Globuline von einander unterschieden werden, hat man den mit Eiweiss verbundenen Theil des thierischen Alkalis als mit dem Globulin der thierischen

Säfte verbunden ansehen müssen. Zu diesem Resultat kamen die Forscher, welche sich mit dem thierischen Alkali, nicht aber mit dem Globulin beschäftigten. Sie haben sich gewöhnlich nicht darum gekümmert, ob diese Ansicht mit den uns bekannten Globulinreactionen übereinstimmt. Die Globulinforscher andererseits, die sich also mit den Globulinen, nicht aber mit dem Alkali thierischer Säfte beschäftigten, kümmern sich auffallend wenig um die Anschauungen der Erstgenannten. Und das ist begreiflich, weil es einmal Thatsachen gibt, die man nicht ohne Weiteres mit der Anschauung, Globulin sei Alkali-Eiweiss, vereinigen kann, und dann auch, weil man sich bisher überhaupt wenig bemüht hat, Eigenschaften von Eiweisskörpern aus den anorganischen Substanzen, mit denen verbunden sie angetroffen werden, zu erklären. Auf den zuletzt genannten Punkt werde ich an besonderer Stelle zurückkommen, da er mir von allgemeinerer Bedeutung zu sein scheint.

Ich brauche also kein grosses Register von Autoren aufzustellen, denn jeder, der die Literatur studiren wird, wird da auf Arbeiten treffen, wo ohne Weiteres Globulin als »Alkali-Albuminat« angesehen wird, und auf ganze Serien specieller Globulinarbeiten, wo der Möglichkeit, dass Globuline Alkali-Eiweissverbindungen seien, mit keinem Worte gedacht wird. Selten stösst man auf einen mittleren Standpunkt, darin bestehend, dass sich Globuline nicht immer streng von Alkali-Albuminaten trennen lassen: denn sie haben mit ihnen gewisse Reactionen gemeinsam (z. B. im Lehrbuch der physiologischen Chemie Hammarsten's).

Wenn aber Globuline von Alkali-Eiweissverbindungen nicht streng getrennt werden können, so entsteht die Frage, ob sie dann nicht auch Dank des Alkalis der thierischen Säfte in diesen gelöst sind? — Hiermit sind wir nun in Collision mit der allgemein herrschenden Anschauung gerathen. Denn dieser zu Folge sind die Neutralsalze des Blutes, der Lymphe, der Transsudate, der Eierweisse etc. der Faktor, der die Globuline in allen den genannten Flüssigkeiten in Lösung hält. Und diese Anschauung gründet sich auf die Thatsache, dass Zusatz von

Salzlösungen zu den genannten Flüssigkeiten deren Globulin in Lösung belässt, während Zusatz von H_2O das Globulin fällt.

Das von mir zu behandelnde Problem liegt also in den folgenden Sätzen: Wir kennen eine ganze Reihe von Lösungs- und Fällungsreactionen der Globuline. Es ist zu untersuchen, ob sich diese Reactionen dadurch erklären lassen, dass die Globuline Dank der Neutralsalze in ihren physiologischen Lösungen gelöst sind, oder ob sie sich auch, resp. besser, resp. allein dadurch erklären lassen, dass die Globuline Dank des Alkalis in den thierischen Säften gelöst sind.

I. Angenommen, die Globuline seien Dank der Neutralsalze gelöst.

Ich will daraufhin die eine Gruppe von Mitteln, welche Globuline fällen, zuerst betrachten. Wir präcipitiren aus dem Blute, den Transsudaten, dem Weissen der Hühnereier etc. das Globulin, indem wir entweder CO_2 einleiten, oder indem wir mit irgend einer verdünnten Säure ansäuern, oder indem wir bei gewöhnlicher Temperatur schwefelsaures Magnesium resp. Chlornatrium bis zur Sättigung oder Ammonsulfat bis zur halben Sättigung in den genannten Flüssigkeiten auflösen.

Von allen diesen Fällen gilt zunächst, dass sie uns unerklärlich bleiben, wenn das Globulin Dank der Neutralsalze in Lösung wäre.

Das aber ist nicht das Einzige. Denn von diesen Fällen gilt auch bereits, dass sie wenigstens theilweise mit der zuletztgenannten Annahme in Widerspruch stehen.

Das gilt gleich für den Fall des Ansäuerns. Jeder kann sich leicht überzeugen, dass bei allmählichem Zusatz irgend einer verdünnten Säure zu einer globulinhaltigen natürlichen Eiweisslösung ein Eiweissausfall erfolgt, der aus präcipitirtem Globulin besteht, denn die vom Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit bleibt beim Verdünnen mit dem Vielfachen ihres Volumens H_2O klar. Ebenso leicht kann er dabei beobachten, dass die ursprünglich alkalische Reaction derselben Eiweisslösung dabei abnimmt. Da diese Abnahme nur auf der Bildung von Neutralsalz beruhen kann, das aus der Vereinigung der zugeführten Säure mit dem Alkali

der Eiweisslösung hervorgeht, praktisch also auf der Bildung von Alkalineutralsalz, braucht man heute nicht noch besonders zu beweisen. So dass wir gleich vor dem Falle stehen, dass Globulin gefällt wird, obwohl das Neutralsalz in der Eiweisslösung dabei vermehrt wurde, obwohl dabei also das Globulin erst recht gelöst bleiben sollte.

Wer hierbei an eine eventuelle Beeinflussung des Globulins seitens der Säure appelliren wollte, den verweise ich auf das jetzt Folgende.

Ich füge nämlich diesem Falle einen zweiten an, der meines Wissens noch nicht bekannt ist, und bei dem ein specifischer Säureeinfluss ausgeschaltet ist:

Man kann das Globulin der natürlichen Eiweisslösungen auch fällen, indem man diesen ganz wenig eines Neutralsalzes zusetzt, also wiederum das Neutralsalz der Lösung zum Mindesten nicht verringert.

Der Versuch wird so angestellt: Man bereitet sich eine z. B. einprocentige Chlorcalciumlösung (Cl_2Ca). Als Neutralsalzlösung ist sie nicht verdünnt genug, als dass man behaupten könnte, ihr Zusatz könnte, qua Verdünnung wirkend, globulinfällend wirken.

Von dieser verdünnten Cl_2Ca-Lösung fügt man tropfenweise der natürlichen Eiweisslösung zu, indem man vorsichtig und langsam umrührt. Nach Zusatz jedes Tropfens muss man bis zum nächsten eine Weile warten. Dabei dauert es nicht lange, so wird die Lösung (Blutplasma, Eierklares, Transsudat) trübe und dann flockenhaltig. Ist der Versuch mit der nöthigen Geduld und Vorsicht durchgeführt worden, so gibt die abfiltrirte Flüssigkeit nachher beim Verdünnen mit H_2O nur noch einen geringen Globulinausfall. Die durch den Cl_2Ca-Zusatz gefällten Flocken aber sind Eiweiss, wie die Farbenreactionen lehren; sie sind auch Globulin, wie der Vergleich des mit Wasser verdünnten Filtrates und einer mit Wasser verdünnten Normalprobe derselben Eiweisslösung lehrt. (Warum so das Globulin nicht total gefällt wird, wird später erklärt werden.)

Bei diesem Versuche ist nur ein Einwand möglich, und der lautet: das Globulin hat sich mit dem Chlorcalcium oder dem Calcium verbunden, und diese Verbindung war unlöslich.

Dieser Einwand ist hinfällig. Denn, wenn er zu Recht bestünde, so müsste der Zusatz von mehr Chlorcalcium erst recht globulinfällend wirken. Das aber ist, so lange aussalzende Mengen Cl_2Ca (also z. B. 18—27 % Cl_2Ca) vermieden werden, nicht der Fall. Der schwierige Punkt des Versuches liegt im Gegentheil gerade darin, dass man sehr leicht zu viel Cl_2Ca auf einmal zusetzt und damit das Gelingen des Versuches vereitelt. Auf die Erklärung dieser Thatsache werde ich im zweiten Theile eingehen; sie beruht auf einer Thatsache der anorganischen Chemie.

Anmerkung: Da man bei dem zuletzt geschilderten Versuche, um das Cl_2Ca sofort in der Eiweislössung zu vertheilen, umrühren muss, so muss ich noch zu der Behauptung, dass Eiweisskörper durch Rühren und überhaupt mechanische Erschütterungen in den festen Zustand übergeführt werden, Stellung nehmen.[1]) Ich halte das Ganze, nach den Erfahrungen einer fast 4jährigen Beschäftigung mit verschiedenen Eiweisslösungen, für eine Legende. Gewiss: wenn man häufig eine Eiweisslösung aus einem Reagensglas in ein anderes giesst, oder wenn man sie in gewisser Art »umrührt«, so schwimmen dann in der erst klaren Lösung Eiweissfäserchen herum, die sich mehren, je länger man genannte Manipulationen währen liess. Aber ich kam sehr bald dahin, wie man erschüttern kann, ohne Eiweiss zu fällen. Beim Giessen aus einem Glas in das andere, neige ich die Gläser und giesse langsam, — und beim Umrühren benütze ich einen mit einem knopfartigen Ende versehenen Glasstab, den ich heftig in der Flüssigkeit auf- und abbewege, ohne mit seinem Ende die Flüssigkeit zu verlassen. Nur wenn sich Blasen bilden (was ja bei Eiweisslösungen so leicht geschieht) gibt es Fasern; nur dadurch, dass die Eiweisslösung in ganz dünner Schicht, respective in ganz kleinen Partikelchen gegen die Luft gesetzt wird, erhält man Fasern oder Membranfetzchen. Alles das ist einfach vertrocknetes Eiweiss, ist das Resultat des Eintrocknens kleiner Mengen von Eiweisslösungen, die als Wandung von Luftblasen oder in dünnster Schicht an der Wandung des Glas- etc. Gefässes haftend mit relativ grosser Oberfläche der Luft ausgesetzt werden. Natürlich erhält man das Eintrocknen der Eiweisslösung noch viel leichter, wenn man diese in kleinen Partikelchen (mit Sand gemischt) im luftleeren Raume vertheilt. Und der betreffende Anhänger der Theorie vom Ausfall von Eiweiss in Folge mechanischer Erschütterung, der

1) Aufgestellt u. a. in den Arbeiten aus Gaule's Laboratorium. (Corr.-Blatt f. Schweizer Aerzte XXIV, 15, S. 470 und in Du Bois' Archiv, Jahrgänge 1890 ff.)

den letzteren Versuch angestellt hat, berichtet mit verwundertem Ernste, wie gerade im luftleeren Raume das Phänomen so gut gezeigt werden kann! —

Ich habe übrigens folgende Versuche angestellt: Ich beschickte eine Flasche mit einer Menge circa 2 cm langer Glasstäbchen, füllte sie dann mit klar filtrirter Eiweisslösung und zwar so, dass nach Eindrücken des Stöpsels keine Luft mehr darin war. Das kann Jeder leicht bewerkstelligen. Ich habe mich wochenlang vergeblich bemüht, durch Umschütteln in der Flasche Eiweiss irgendwie auszuscheiden. — War die Eiweisslösung nicht sorgfältigst filtrirt, so ergab gleich das erste Umschütteln die Bildung einiger Fäserchen. Damit war aber auch hier der Eiweissausfall beendet. Es ist ja recht schwer, z. B. das Weisse der Hühnereier so zu filtriren, dass nicht das geringste feste Eiweisspartikelchen in das Filtrat gelangt; denn die Chalazen und Membranen sind so leicht zerreisslich und zerdrückbar, dass es kaum zu vermeiden ist, dass hier etwas solcher fester, aber ganz fein zerdrückter Chalazenpartikel in das Filtrat gelangt. Die werden dann beim Erschüttern des Filtrates zusammengefügt, wie das Fibrin beim Schlagen des Blutes.

Das Bröckligwerden länger erschütterter Milch gehört endlich nicht hierher, weil da gar kein Milcheiweiss als solches gefällt wird, sondern sich in Folge Acidification der Milch ein neuer, in jeder Milch (ruhigstehender wie erschütterter) unlöslicher Eiweisskörper gebildet hat. Nur die Acidification der Milch seitens der betreffenden Bacillen wird durch das Erschüttern begünstigt.

Da über die in der vorstehenden Anmerkung behandelten Dinge ganze Abhandlungen geschrieben worden sind, ist wohl auch dieser, jenen entgegenstehende Excurs in seiner Detaillirung nicht unangebracht.

Nachdem wir Thatsachen kennen gelernt haben, die der Ansicht, die Neutralsalze hielten das Globulin in Lösung, direct widersprechen, seien in aller Kürze diejenigen angeführt, auf denen nun die genannte Ansicht sich aufbaut.

Sie bestehen also darin, dass natürliche Eiweisslösungen, mit verdünnter Neutralsalzlösung versetzt, ihre Globuline in Lösung behalten, während sie, mit H_2O versetzt oder gegen solches dialysirt, ihre Globuline ausfallen lassen. So sehr diese Thatsachen für die Neutralsalze sprechen, so muss man ihnen doch gleich wieder ein Räthselhaftes an die Seite stellen. Das Letztere fand ich gewöhnlich so ausgedrückt, dass Globuline durch Stehen unter Wasser sehr bald auch in Neutralsalzlösungen unlöslich werden.[1]) Es ist wohl nur der alten Autorität der Neutralsalze in Globulinfragen zuzuschreiben, dass die letztere Thatsache nicht längst viel schärfer ausgedrückt worden ist. Die Globuline

1) Hoppe-Seyler, Handb. chem. Analyse, Aufl. 1883.

brauchen nämlich, damit Genanntes eintritt, gar nicht erst gross unter Wasser zu stehen. Schon wenn man in einer natürlichen Eiweisslösung das Globulin durch CO_2-Durchleiten fällt, muss man sich, wie mir auch Herr Geheimrath C. v. Voit einmal mündlich mittheilte, sehr beeilen, wenn man von dem Globulin durch Eintragen in Salzlösungen wieder lösen will. Und ich selbst kann aus eigener Erfahrung hinzufügen, dass ich das Globulin, welches ich aus der Dialyse einer natürlichen Eiweisslösung gegen Wasser erhielt, niemals wieder mehr als zum kleinsten Theile in Neutralsalzlösungen zur Lösung gebracht habe, wenn auch die Dialyse nur drei bis vier Stunden gewährt hatte. Wie ich aber auch — ich sehe hier nur vom Aussalzen ab — das Globulin gefällt hatte, es war dann jedesmal in Neutralsalzlösungen unlöslich oder nur in Spuren löslich, wenn ich es erst auf dem Filter auch nur ein einziges Mal ordentlich mit H_2O gewaschen hatte. Kurz, vom ausgesalzenen Globulin einmal abgesehen, hat man immer Schwierigkeiten, gefälltes Globulin wieder in verdünnten Neutralsalzlösungen zu lösen; und es darin wieder total zu lösen, ist fast unmöglich. Und so ist wohl den Neutralsalzen auch deshalb eine so grosse Rolle zugeschrieben worden, weil man zu wenig unterschieden hat, ob sie alles Globulin, das zur Lösung geboten war, lösten, oder nur einen Theil, und zwar einen praktisch gewöhnlich recht kleinen Theil davon.

Hier könnte man nun denken, dass überhaupt die Thatsache, dass Globulin im festen Zustand verharrt, es zur nachträglichen Wiederauflösung in Neutralsalzen ungeeignet mache. Das aber ist sicher nicht der Fall. Denn wenn man Globuline durch Aussalzen fällt, so kann man sie monatelang durchaus neutralsalzlöslich erhalten; man braucht sie nur in der gesättigten Ammoniumsulfatlösung zu belassen, in der sie erst gefällt wurden.

Versuch: Anfang März 1896 brachte ich das Weisse von 3 Hühnereiern unter sterilen Bedingungen in eine sterilisirte, gesättigte Ammoniumsulfatlösung, der noch festes, schwefelsaures Ammonium reichlich beigemischt war. Das ganze sterile Gemisch von Salz, Salzlösung und Eierweissen wurde in der sterilisirten Flasche, die mit einem sterilisirten Kork verschlossen war, tüchtig umgeschüttelt und hingestellt. Damit waren auch alles Albumin und alles Globulin gefällt. Ende April 1896 wurde der Flascheninhalt filtrirt. Das

klare Filtrat enthielt keine Spur Eiweiss [Brücke's Lösung, Biuretprobe, Kochprobe]. Der Filterrückstand löste sich aber sofort und total in 1500 ccm Wasser (welche grosse Menge Wassers nöthig war, um eine verdünnte Salzlösung aus der gesättigten herzustellen).

Nach alledem muss es mit dem Verhältniss zwischen der Lösung der Globuline und den Neutralsalzen noch seine besondere Bewandtniss haben.

Ich möchte daher als Resultat dieses I. Abschnittes Folgendes hinstellen: Ganz ohne Bedeutung sind wahrscheinlich die Neutralsalze nicht, wenn es sich um die Lösung der Globuline in ihren natürlichen Eiweisslösungen handelt. Aber es kann sich dabei nicht um eine unmittelbare oder direkte Bedeutung handeln, sollen uns nicht die bekannten Lösungs- und Fällungsverhältnisse der Globuline bis auf eine oder zwei Ausnahmen ganz unerklärlich bleiben. Jedenfalls ist aller Grund vorhanden, die Sache einmal von einer anderen Seite her anzufassen.

II. Angenommen, die Globuline seien Dank des Alkalis in den natürlichen Eiweisslösungen gelöst.

1. Wenn die Globuline dank des Alkalis in den thierischen Säften gelöst sind, so müssen sie jedesmal ausfallen, wenn dieses Alkali auf irgend eine Weise vermindert respective beseitigt wird. Damit ist es ohne Weiteres erklärt, wenn Globulin präcipitirt wird, sowie man den natürlichen Eiweisslösungen verdünnte Säuren zusetzt und sowie man in geeigneter Weise Neutralsalze der alkalischen Erden zufügt. Bei den hier überhaupt in Frage kommenden Alkalien, wo es sich also um Alkalicarbonate handelt, entsteht entweder Neutralsalz (Säurezusatz) oder wasserunlösliches Erdcarbonat (Erdenzusatz).

   Einen besonderen Zusatz erfordert zunächst der Fall der alkalischen Erden. Mit Hülfe stark und schwach concentrirter, wässriger Cl_2Ca-Lösungen und ebensolcher Na_2CO_3-Lösungen kann man sich im Reagensglas leicht überzeugen, dass ein Vermischen beider Lösungen nur dann einen Niederschlag (Calciumcarbonat) gibt, solange

das Alkalicarbonat gegenüber dem Chlorcalcium im Ueberschuss vorhanden ist. Eine Mischung von verdünnter Alkalicarbonatlösung und concentrirter Chlorcalciumlösung bleibt hingegen klar. So lässt sich das, was jedes ausführlichere Lehrbuch der anorganischen Chemie besagt, leicht bestätigen. Das muss man also im Auge behalten, wenn man mit Hilfe von alkalischen Erden Globulin fällen will. Und gerade, dass man das im Auge behalten muss, wenn die Fällung des Globulins eintreten soll, beweist, dass es sich auch im letzteren Falle eben um den Einfluss der alkalischen Erden auf das Alkali der Globulinlösung, nicht aber auf das Globulin derselben handelt. Sowie man das aber beachtet, lassen sich auch sehr verdünnte Lösungen von Alkalicarbonaten noch mit Cl_2Ca fällen [also noch eine 0,05 proc. Na_2CO_3-Lösung, wie ich bereits früher mittheilte[1])], Lösungen, die weniger Alkalicarbonat enthalten, als z. B. das Blut, so dass diese Art der Globulinfällung bei der Vorsicht, die ich im I. Abschnitt vorliegender Abhandlung beschrieben habe, durchaus möglich ist. Ich habe mich auch am Weissen von Hühnereiern, an Transsudatflüssigkeit und an Blutserum davon überzeugt, dass diese Flüssigkeiten, wenn sie nach der Globulinfällung [mittels Cl_2Ca] und entsprechender Filtration angesäuert wurden, um so weniger Globulin ausfallen liessen, je mehr ich vorher Cl_2Ca verwendet hatte. Das Erstgefällte war also thatsächlich Globulin gewesen.

Es ergibt sich aber aus der oben geschilderten Thatsache auch, dass es so nicht möglich ist, alles Globulin zu entfernen, weil eben Erdcarbonate nur, so lange Alkalicarbonatüberschuss herrscht, gebildet werden. Etwas alkalisch blieben meine Lösungen darum immer, und also auch immer etwas globulinhaltig.

---

1) J. Starke, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol., München 1897, Bd. 1 S. 1—15.

Versetzt man die betreffende Globulinlösung (es handelt sich hier natürlich stets um alkalische Globulinlösungen) erst noch künstlich mit etwas Alkalicarbonatlösung, so kann man auch mit blossem Auge sehen, wie auf Cl_2Ca-Zusatz hin erst sich ein krystallinischer Niederschlag bildet, dem sich bei fortschreitendem Cl_2Ca-Zusatz dann der flockige Eiweissniederschlag zugesellt.

Ferner gehört auch die Globulinfällung mittelst Einleiten von CO_2 in die Eiweisslösung in gewissem Sinne hierher. Das Ausfallen auf CO_2-Masseneinwirkung hin ist zunächst eine Thatsache, die sich ganz allgemein bei allen Alkali-Eiweissverbindungen wieder findet, also bei allen Eiweisskörpern, die zu ihrer Lösung, wenn sie dafür Säure nicht haben, Alkali brauchen. Das ist schon sehr bezeichnend, und man kann es als von secundärer Bedeutung hinstellen, zu entscheiden, ob die ganze Sache darauf beruht, dass in Folge CO_2-Einleitens Bicarbonate entstehen, die weniger alkalisch reagiren und auch weniger wasserlöslich sind als die Monocarbonate, oder ob es so ist, wie manche Autoren meinen, dass das Eiweiss mit der CO_2 um den Besitz des Alkalis kämpft. Dabei siegt die CO_2, wenn sie Massenwirkung entfalten kann. Leicht möglich, dass Beides auf ein und dasselbe hinauskommt.

2. Nach dem Ansäuern, den alkalischen Erden und der CO_2-Wirkung komme ich zur Dialyse gegen H_2O. Auch hier ist der Globulinausfall ganz klar, weil man sich ohne Weiteres mit Lackmus oder Phenolphtaleïn davon überzeugen kann, dass das Alkali der Eiweisslösung in das Aussenwasser übergeht. Etwas Alkali bleibt allerdings auch in der Eiweisslösung, das aber durch das Wasser und bei der enormen Verdünnung seitens der Dialyse, und da es sich um Alkalicarbonat handelt, zerlegt worden ist (Berthelot). Im Uebrigen verweise ich bezüglich des letzteren Umstandes auf den folgenden Abschnitt No. 4.

3. Wenn wir das Globulin als Alkali-Eiweiss ansehen, können wir ferner auch wenigstens etwas über sein Aussalzen sagen. Trotz der Bemühungen Hofmeister's ist es heute noch nicht möglich, die Fälle des Aussalzens der Eiweisskörper zu erklären. Das aber steht fest, dass Globuline durch Sättigen der Lösung mit $MgSO_4$ bei gewöhnlicher Temperatur gefällt werden, total gefällt werden, dass das für Albumine nicht gilt, und dass das, ausser für die Globuline, lediglich noch für die Alkali-Eiweissverbindungen gilt! Also stellen sich auch in dieser Beziehung die Globuline ganz eindeutig auf die Seite der Alkali-Eiweissverbindungen.

   Ganz dasselbe gilt für das Sättigen der Eiweisslösungen mit ClNa. Auch hier hat das für Globuline Giltige auch bei unzweifelhaften Alkali-Eiweissverbindungen statt, wie ich bereits früher mitgetheilt habe.[1]) Dabei ist hervorzuheben, dass die Alkali-Eiweissverbindung ebenfalls erst fällt, wenn die Lösung mit ClNa gesättigt wird, dass sie aber, solange nur das nicht der Fall ist, sehr hohen ClNa-Gehalt verträgt. Der Ausfall des Alkali-Eiweisses erfolgte z. B. bei 18 % ClNa-Gehalt der Lösung noch nicht, sondern setzte erst bei 24 % ClNa und mehr ein, also bei Quantitäten von Salz, die durchaus zu den aussalzenden Mengen Hofmeister's gehören.

4. **Ich komme nun zu dem wichtigsten Punkte dieses Abschnittes.** Er betrifft die Thatsache, dass Verdünnen mit Neutralsalzlösungen das Globulin natürlicher Eiweisslösungen in Lösung belässt, während Wasserzusatz bekanntlich globulinfällend wirkt. Dabei werde ich gleichzeitig die fernere Thatsache besprechen, die darin besteht, dass mit Wasser behandelte Globulinniederschläge nachher auch in Neutralsalzlösungen unlöslich werden.

Ich werde zunächst einige Versuche mittheilen, die mir wohl geeignet scheinen, wenn auch nicht die Sache jusqu'au fond zu erklären, so doch zu zeigen, welcher Art die Rolle ist, die die

1) J. Starke, a. a. O. S. 7.

Neutralsalze thatsächlich bei den genannten Thatsachen spielen, — und ferner, auf welchem Gebiete überhaupt die betreffenden Erklärungen zu suchen sind, respective zu bearbeiten sind (denn das betreffende Gebiet ist selbst ein erst in der Entwicklung begriffener Zweig der Wissenschaft).

Zunächst bereitete ich mir Globulin, das in verdünnten Neutralsalzlösungen unlöslich war. Ich nehme z. B. das der Eidotter [man kann aber auch das der Transsudate etc. oder Fibrin wählen].

Ich behandelte Eigelb wiederholt mit H_2O, filtrirte und wusch das gelbe Residuum so oft mit Aether, bis es rein weiss geworden war. Nach Entfernen des Aethers wurde das nun weisse Residuum wiederum wiederholt mit H_2O tüchtig durchgewaschen.

Der dabei resultirende Eiweisskörper, der also der Hauptmasse nach sicher Globulin war, woran die Verunreinigung mit Nuclëin nichts ändert, hatte folgende Eigenschaften:

Er war in H_2O und verdünnter (z. B. 5proc.) ClNa-Lösung unlöslich; er löste sich in z. B. 0,05proc. Na_2CO_3-Lösung zur opalescirenden Flüssigkeit, die, nicht hitzecoagulabel, durch die Hitze wasserklar wurde (aus einem »Alkali-Eiweiss« wird »Alkali-Albuminat«, was von alkalischen erhitzten Globulinlösungen längst bekannt ist.[1]) Auch bei einem Gehalt von 0,7% ClNa gerann die Lösung nicht in der Hitze, wohl aber that sie dies, wenn sie ganz geringe Mengen Cl_2Ca zugesetzt erhalten hatte. Es genügen dazu so geringe Mengen von Cl_2Ca (z. B. Milligrammprocente davon), dass durch sie in der Kälte kein Globulin gefällt wurde. Analoges zu letzterem Verhalten habe ich an dem früher beschriebenen Alkali-Eiweisskörper beobachtet.[2]) Wurde endlich die vorliegende Globulinlösung alkalischer Reaction mit H_2O verdünnt, so erhielt ich keinen Ausfall.

---

1) Vergl. Alex. Schmidt's Arbeiten in Pflüger's Archiv (Jahrg. 1874 bis 1886) und seine »Beiträge« und »weiteren Beiträge« zur Blutlehre. Leipzig: Vogel, 1892; Wiesbaden: Bergmann, 1895.

2) a. a. O.

Wir haben also hier die alkalische Lösung eines Globulins, die sich analog der von mir beschriebenen alkalischen Lösung »opalescent gemachten Albumins« beträgt. Ich hebe hervor, dass solche Globulinlösungen von mir nur durch Salzzusatz, insbesondere Zusatz von alkalischen Erden, oder durch Säurezusatz in der Wärme zur Coagulation gebracht wurden.

Nun brachte ich zunächst von diesem Globulin eine reichliche Portion auf den Boden eines Becherglases (Versuch a) und übergoss es dort mit einer ganz verdünnten Na_2CO_3-Lösung, rührte häufig um und liess das Ganze stehen. Nach 24 Stunden hatte sich etwas Globulin gelöst, doch war der weitaus grösste Theil ungelöst geblieben. Nun brachte ich die Lösung auf einen Gehalt von z. B. 5% ClNa, rührte um und liess wieder stehen. Am nächsten Tage hatte sich ein ganz beträchtlicher Theil des Globulins noch dazu gelöst. Dasselbe hätte ich auch durch Verstärkung der Na_2CO_3-Concentration erreichen können.

Das Neutralsalz löste also selbst zwar das Globulin nicht, wohl aber begünstigte es dessen Lösung in der Alkalilösung.

Versuch b.

Beim Verdünnen einer Alkalicarbonat-Globulinlösung mit H_2O gelangte ich nicht zum Ausfällen des Globulins.

Nun bereitete ich mir folgende Globulinlösung: Ich übergoss das Globulin wie oben erst mit ganz verdünnter (z. B. 0,005proc.) Na_2CO_3-Lösung, und nach 24 Stunden fügte ich verdünnte ClNa-Lösung hinzu (durch das Letztere die Menge des gelösten Globulins vermehrend). So hatte ich eine Globulin-Alkali-ClNa-Lösung, die also dank des Salzes an Alkali-Eiweiss reicher war. Wenn ich diese Lösung mit z. B. 5proc. ClNa-Lösung verdünnte, so fiel kein Globulin aus; wenn ich sie aber mit dem 10fachen ihres Volumens H_2O verdünnte, so fiel im Verlaufe von 24 Stunden Globulin in Flocken aus.

Nur also, wenn ich eine Dank des Salzes an Alkali-Eiweiss reichere Lösung vor mir hatte, erzielte nachträgliches starkes Verdünnen der Lösung mit H_2O einen Eiweissausfall.

Anmerkung: Dieser Versuch gelingt also nur unter Innehaltung gewisser Vorsichtsmaassregeln. Alkali darf nur soviel genommen werden, dass sich gerade ein kleiner Theil des ihm gebotenen Globulins löst; Salz darf aber auch nur soviel genommen werden, dass sich im Laufe längerer Zeit noch eine wesentliche Partie Globulin löst. Es gehört also eine gewisse Aufmerksamkeit dazu, um eine Globulin-Alkali-Salz-Lösung von dem labilen chemisch-physikalischen Gleichgewicht, wie es die thierischen Säfte vorstellen, zu erreichen. Hat man zu viel Alkali genommen, so wird der Salzzusatz überflüssig; dann geht der Versuch nicht. Nimmt man zuviel Salz, so muss man dann so kolossal mit H_2O verdünnen, dass man tagelang warten muss, bis sich die Flöckchen zusammenfinden, denn dann hat man gewöhnlich eine ganz ausserordentlich verdünnte Globulinlösung vor sich. Dann sieht man häufig nur in dicker Schicht, gegen das Licht gehalten, die flottirenden Eiweissflöckchen.

Aus diesen Versuchen geht so viel hervor: Das Neutralsalz vermag zwar selbst das Globulin nicht zu lösen, aber es begünstigt dessen Lösung in verdünnten Alkalien; es wirkt so, als ob man mehr Alkali genommen hätte. Seine Rolle bei der Globulinlösung ist also keine unmittelbare, sondern sie ist eine mittelbare, eine indirecte: Wenn eine gegebene Menge Alkali vorhanden ist, so entsteht, wenn Salz zugegen ist, ceteris paribus mehr Alkali-Eiweis, als wenn das Salz nicht zugegen ist.

Damit ist aber auch die Möglichkeit gegeben, die Thatsache, dass H_2O-Zusatz Globulinlösung fällt, Salzlösungszusatz aber dies nicht thut, zu erklären.

Soll man nun eine geheimnissvolle Beziehung des Cl Na zu dem Globulin, das es nicht zu lösen im Stande ist, annehmen?

Oder weisen diese Versuche nicht direct auf die Frage hin, die so lautet: Wird nicht vielleicht das Verhalten von Alkali in wässriger Lösung ein anderes, je nachdem in der Lösung gleichzeitig Neutralsalz in Lösung ist oder nicht?

Ich werde nun einige Versuche mittheilen, die, so roh, so qualitativ nur sie auch scheinen mögen, doch die eben genannte Alternative direct im letzteren Sinne entscheiden und damit das Ganze endgiltig auf das anorganisch-physikalisch-chemische Gebiet verweisen.

Ich muss ganz offen gestehen, dass ich nicht weiss, ob ihr Resultat nicht schon einem mehr weniger grossen Kreise physikalischer Chemiker bekannt ist. Ich glaube das aber kaum. Denn ich habe in der betreffenden Literatur über das Verhalten von Säuren und Alkalineutralsalzen in einer und derselben wässrigen Lösung recht viel gefunden; ich habe aber so gut wie nichts gefunden, wenn es sich darum handelt, zu erfahren, ob und wie sich Neutralsalze und Alkalien in ein und derselben wässrigen Lösung verhalten oder beeinflussen.

Versuchsgruppe c.

Wenn man in eine concentrirte ClNa-Lösung concentrirte Salzsäure giesst, so fällt ClNa aus der Lösung aus. Das ist der bekannte Versuch, nach dem in chemischen Kursen reines ClNa dargestellt wird.

Wenn man aber in eine concentrirte ClNa-Lösung concentrirte Lauge giesst, so bleibt die Lösung klar, und es fällt nichts aus.

Aus dem Vergleich dieser beiden Versuche ergibt sich ohne Weiteres, dass sich ein Salz, wenn es zu einer starken Säure, die mit ihm ein Jon gemeinsam hat, kommt, ganz anders verhält, als wenn es zu einem starken Alkali (z. B. NaOH) kommt, das mit ihm (dem ClNa) ebenfalls ein Jon gemeinsam hat.

Es ist in einer für Physiologen bestimmten Abhandlung vielleicht nicht überflüssig, die in Frage kommenden physikalisch-chemischen Verhältnisse in Erinnerung zu bringen:

Wenn wir ClNa in H_2O auflösen, so haben wir nach der Arrhenius'schen Theorie dann in der Lösung sowohl unzerlegte »neutrale« ClNa-Moleküle, als auch die freien Jonen Cl und Na im Zustande der elektrischen Dissociation. Nach den Lehren der physikalischen Chemie wird nun beim Auflösen einer Säure, z. B. der Salzsäure HCl, in der ClNa-Lösung Folgendes herbeigeführt: die Säure löst sich ebenfalls unter Dissociation in die freien Jonen H und Cl. Und nun beeinflusst die Säure die Dissociation des ClNa und das ClNa wiederum die Dissociation der Säure. Ist der Säuregehalt der Lösung ein

schwacher, so macht vor Allem das Salz die Dissociation der Säure rückgängig; ist der Säuregehalt ein starker, so beseitigt die Säure mehr oder weniger die Dissociation des ClNa, sie vermehrt die Menge der in Lösung befindlichen »neutralen« ClNa-Moleküle und dieses muss, in Anbetracht der Lösungstension des Salzes, mit fortschreitender Stärke der Säure zum Ausfall des Salzes führen. Das ist die Erklärung für den obigen Kursversuch der Chemiker, nach dem diese reines ClNa darstellen.

Wie mein zweiter Versuch zeigt, ist es aber bei Alkalien nicht so. Mit der Natronlauge bringen wir ebenfalls in Menge ein freies Jon in die Lösung, die bereits seitens des ClNa dasselbe Jon massenhaft enthält — [die Na-Jonen] —, es müsste daher, wenn es wie bei starken Säuren wäre, auch ClNa ausfallen, weil, Analogie mit dem Säurefall einmal vorausgesetzt, auch die Zahl der »neutralen« Salzmoleküle in der Lösung stark zunehmen müsste, — aber es fällt eben nichts aus.

Ich begnüge mich hier mit der Feststellung der Existenz dieser Thatsachen, die, wie ich an anderer Stelle zeigen werde, für die Beurtheilung des Verhaltens einer ganzen grossen Gruppe von Eiweisskörpern von höchster Bedeutung ist.

Ich verwendete wässrige Lösungen mit einem Gehalt von 15% Natrium chloratum purissimum und einem Gehalt von 15% NaOH bezüglich 12% HCl. In Anbetracht dessen, dass die Lösungstension des Salzes beide Male die gleiche war (beide Male wurde ClNa verwendet), und in Anbetracht der enormen Wasserlöslichkeit des NaOH, sowie in Anbetracht der weitgehenden Dissociation des NaOH (denn die starke alkalische Reaction beruht ja auf einer sehr weitgehenden Spaltung in freie OH- und Na-Jonen), — in Anbetracht von alledem wird der Alkali-Salz-Fall um so interessanter.

Aus der Gruppe c geht also hervor, dass sich Neutralsalze der Alkalien und starke Säuren in derselben Lösung **nicht** vertragen, dass sich aber Salze und starke Alkalien in derselben Lösung sehr wohl vertragen.

Ich komme nun zu weiteren Versuchen, die wiederum zeigen, wie sich Alkalien in Salzgegenwart principiell anders benehmen als Säuren. Nach den Erfahrungen der physikalischen Chemiker wirken schwache Säuren bei Salzgegenwart schwächer sauer, da unter diesen Umständen weniger freie H-Jonen in der Lösung sind, und auf der Anzahl der freien H-Jonen in der Lösung die Stärke der sauren Reaction derselben Lösung beruht. Ich untersuche jetzt diese Verhältnisse bei Alkalien.

Versuchsgruppe d:

1. NaOH.

Verwendet werden eine wässrige Lösung von NaOH, die in 100 ccm 0,15 g NaOH enthält, — eine wässrige Lösung von NaCl (puriss.), die in 100 ccm 15,0 g ClNa enthält; — und H_2O. Ein und dasselbe destillirte Wasser diente zu allen Lösungen und zum Waschen der Gefässe.

In ein Glas kommen 25 ccm der ClNa-Lösung und in ein zweites Glas 25 ccm H_2O. Nun wird mittels einer in Zehntelcubikcentimeter eingetheilten Bürette von der NaOH-Lösung zu der Salzlösung bezüglich dem Wasser hinzugefügt und die Reaction der Salzlösung bezüglich des Wassers geprüft. Es erhält also Salzlösung wie Wasser immer genau dieselbe Menge von der NaOH-Lösung! — So fügte ich zu jeder: erst $^2/_{10}$ ccm der NaOH-Lösung, dann noch $^1/_{10}$, dann noch $^1/_{10}$, dann noch $^2/_{10}$, dann noch $^2/_{10}$ und endlich noch einmal $^2/_{10}$ ccm der NaOH-Lösung. Zwischen jedem neuen Zusatz prüfte ich die Reaction der Salzlösung, respective des Wassers mittelst rothen Lackmuspapieres. Dabei wurden die gleichgrossen Stückchen des Papieres gleich tief und gleich lange in das Wasser respective die Salzlösung getaucht.

Resultat: Wenn dem Wasser ebenso viel von der NaOH-Lösung hinzugefügt wurde, wie der 15proc. ClNa-Lösung, so reagirte stets die Salzlösung deutlich stärker alkalisch als das Wasser. Das zeigte sich sowohl, solange die Lackmuspapiere nass waren, als auch wenn sie trocken geworden waren.

Anmerkung: Um einen Anhalt zu geben, bemerke ich, dass z. B. das Wasser (25 ccm), wenn es $^{8}/_{10}$ ccm der NaOH-Lösung enthielt, erst so stark alkalisch reagirte als wie die ClNa-Lösung (25 ccm), wenn diese $^{8}/_{10}$ ccm derselben NaOH-Lösung enthielt.

Wasser- und ClNa-Lösung reagirten natürlich von Anfang an gleich.

Es ist ferner gut, wenn das rothe Lackmuspapier nicht zu empfindlich ist, damit nicht der Farbenumschlag gleich zu intensiv erfolgt, sondern erst die verschiedenen Stadien des Blauroths bis zum Reinblau hin durchläuft. Hat man soviel Alkali im H_2O respective der Salzlösung, dass das Papier richtig blau wird, dann ist natürlich der Versuch zu Ende.

2. Na_2CO_3. (Natrum carbonicum purum siccum).

Verwendet werden: eine wässrige Lösung von Na_2CO_3, die in 100 ccm 4,0 g Na_2CO_3 enthält, — eine solche, die in 100 ccm 2,0 g Na_2CO_3 enthält; — eine wässrige Lösung von NaCl (purissimum), die in 100 ccm 15,0 g ClNa enthält, — und destillirtes Wasser. Ein und dasselbe destillirte Wasser wird zur Herstellung der Lösungen und zum Waschen der Gefässe verwendet.

α) In ein Gefäss kommen 25 ccm der ClNa-Lösung und in ein zweites Gefäss 25 ccm H_2O. Aus der Bürette werden in jedes Gefäss $^{1}/_{10}$ ccm der 4proc. Na_2CO_3-Lösung gebracht.

Resultat: Die Salz-Alkalilösung reagirt deutlich alkalischer als wie die Alkali-Wasserlösung.

β) In ein Gefäss kommen 50 ccm der ClNa-Lösung und in ein zweites Gefäss 50 ccm H_2O. Aus der Bürette werden in jedes Gefäss $^{1}/_{10}$ ccm der 4proc. Na_2CO_3-Lösung gebracht.

Resultat: Die Salz-Alkalilösung reagirt deutlich alkalischer als wie die Alkaliwasserlösung.

γ) In ein Gefäss kommen 25 ccm der ClNa-Lösung und in ein zweites Gefäss 25 ccm H_2O. Aus der Bürette werden in jedes Gefäss $^{2}/_{10}$ ccm der 2proc. Na_2CO_3-Lösung gebracht.

Resultat: Die Salz-Alkalilösung reagirt direct deutlich alkalischer als wie die Alkali-Wasserlösung.

Nach 2 Stunden, nach 6 Stunden ruhigen Stehens der beiden Lösungen ist der Unterschied in der Reaction der Lösungen noch prägnanter: die Alkalescenz der Alkali-Wasserlösung ist noch geringer als erst gegenüber der Alkalescenz der Alkali-Salzlösung geworden. Bringt man jetzt in jedes Gefäss noch

$^1/_{10}$ ccm der 2proc. Na_2CO_3-Lösung, so wird die Stärke der alkalischen Reaction der Salz-Alkalilösung gegenüber der Schwäche der alkalischen Reaction der Wasser-Alkalilösung ganz besonders auffällig.

Anmerkung: Die Vorsichtsmaassregeln bezüglich des Eintauchens des Lackmuspapieres etc. etc., waren dieselben wie bei den sub 1 geschilderten NaOH-Versuchen.

Um einen Anhalt zu bieten, sei gesagt, dass eine 0,018proc. Na_2CO_3-Lösung in 15% ClNa ungefähr so stark alkalisch reagirte wie eine 0,036 proc. Na_2CO_3-Lösung in H_2O.

Ebenso musste ich zu 25 ccm H_2O, die bereits $^4/_{10}$ ccm einer 2proc. Na_2CO_3-Lösung erhalten hatten, noch weitere $^2/_{10}$ ccm der Na_2CO_3-Lösung hinzufügen, ehe die Reaction des Alkaliwassers ähnlich stark der von 25 ccm 15proc. ClNa-Lösung wurde, die auch $^4/_{10}$ ccm 2proc. Na_2CO_3-Lösung erhalten hatten.

Gesammtresultat für Na_2CO_3: Wie es bei der Natronlauge war, so ist es auch beim Natriumcarbonat; dieselbe Menge Natriumcarbonats reagirt gegen rothes Lackmuspapier deutlich weniger alkalisch, wenn sie in 25 ccm H_2O aufgelöst ist, als sie alkalisch reagirt, wenn sie in 25 ccm 15proc. ClNa-Lösung aufgelöst ist.

3. $NaHCO_3$. Natrium bicarbonicum purissimum.

Verwendet werden eine wässrige Lösung von $NaHCO_3$, die in 100 ccm 2,0 g $NaHCO_3$ enthält; — eine wässrige Lösung von ClNa, die in 100 ccm 15,0 g ClNa enthält; — und H_2O. Vorsichtsmaassregeln dieselben wie bisher.

Ein Gefäss enthält 25 ccm der 15proc. ClNa-Lösung und ein anderes Gefäss 25 ccm H_2O.

Aus der Bürette werden successive $^3/_{10}$ ccm der $NaHCO_3$-Lösung zugefügt in Portionen von $^1/_{10}$ ccm.

Resultat: Auch hier reagirt die Salz-Alkalilösung stets deutlich stärker alkalisch wie die Alkali-Wasserlösung.

Anmerkung: Auch hier habe ich mir die grösste Mühe gegeben, etwaige Fehlerquellen zu Gunsten der Alkalescenz des H_2O zu verwenden; ich habe also beim Ablesen der Bürette den für das Wasser bestimmten Theil der Alkalilösung begünstigt und eher etwas zu reichlich bemessen. Ich habe, wo ich der Salzlösung $^2/_{10}$ ccm der Alkalilösung gab, sogar einmal dem Wasser $2^1/_4$ bis $2^1/_2$ Zehntel Cubikcentimeter der Alkalilösung gegeben, — ich habe,

als einmal das destillirte Wasser an sich eine Spur sauer zu sein schien, sofort solange von ganz verdünnter Na O H hinzugefügt, bis die Reaction des Wassers mit bestem Willen nicht mehr als eine von der der Salzlösung verschiedene hinzustellen war (obwohl doch schon die Salzlösung mit demselben H_2O bereitet war!), — trotz alledem war die Salz-Alkali-Lösung stets alkalischer als wie die Alkali-H_2O-Lösung.

Um auch hier einen Anhalt zu geben, füge ich bei, dass 25 ccm H_2O, denen $5^1/_4$ bis $5^1/_2$ Zehntel Cubikcentimeter $NaHCO_3$-Lösung zugefügt waren, schwächer alkalisch reagirten als 25 ccm 15 proc. ClNa-Lösung, denen nur $^3/_{10}$ ccm Na_2CO_3-Lösung zugefügt waren.

Auch bei dem Bicarbonat wurden die erzählten Unterschiede in der Reaction noch auffälliger, als sie es schon direct waren, wenn man die Lösungen stehen liess, respective die getrockneten Lackmuspapierproben verglich.

Als Gesammtergebniss der Versuchsgruppe d muss demnach Folgendes hingestellt werden: Wenn die physikalische Chemie von schwachen Säuren festgestellt hat, dass sie bei Gegenwart von Alkalineutralsalzen in derselben wässrigen Lösung schwächer sauer sind als in reinem H_2O, so konnte ich unter denselben Umständen für Alkalien das Entgegengesetzte constatiren. Niemals bewirkte das Salz eine Abschwächung der Alkalescenz, sondern die Unterschiede, die in der Reaction unzweifelhaft vorhanden waren, ergaben ohne Ausnahme, dass die Gegenwart von Neutralsalz die Alkalescenz stärker machte, als es bei reinem Wasser der Fall war.

Ich musste natürlich grobe Unterschiede in die Versuchsanordnung einführen, also 15proc. ClNa-Lösung reinem Wasser gegenüberstellen, da sonst wenig Aussicht war, die Differenzen, bei denen es lediglich auf Farbennuancen ankam, wahrzunehmen.

Ich kehre zum Globulin zurück.

Die beobachteten Thatsachen genügen nun vollständig, um das ganze Verhältniss der Neutralsalze zu der Löslichkeit respective den Fällungen von Globulinen zu begreifen.

Ich stelle die Hauptthatsachen zusammen:

1. Wir haben ein Globulin, das in Neutralsalzlösungen unlöslich ist, sich aber in verdünnten Alkalien und verdünnten Säuren löst.

2. Eine bestimmte Menge einer z. B. 0,01 proc. Alkalilösung löst an und für sich weniger Globulin als dieselbe Menge derselben Alkalilösung, wenn Neutralsalz in ihr gleichzeitig aufgelöst ist. Diese Neutralsalzwirkung lässt sich durch Zusatz von mehr Alkali ersetzen.
3. Eine bestimmte Menge einer z. B. 0,01 proc. Alkalilösung reagirt gegen Lackmus an und für sich weniger stark alkalisch als dieselbe Menge derselben Alkalilösung, wenn in ihr gleichzeitig Alkalineutralsalz aufgelöst ist. Auch diese Neutralsalzwirkung lässt sich durch Zusatz von mehr Alkali ersetzen.
4. Nur die alkalische Globulinlösung fällt auf Verdünnen mit H_2O hin ihr Globulin, welche Dank Salzzusatzes alkalischer geworden war und also Dank des Einflusses des Salzes auf das Alkali mehr Globulin in Lösung genommen hatte.

Aus diesen Thatsachen ergibt sich ohne Weiteres:

1. dass die Neutralsalze, wenn wir eine alkalische — salzhaltige — Globulinlösung vor uns haben, dann für das Gelöstbleiben der Globuline von Bedeutung sind, wenn es sich, wie bei den thierischen Säften, um eine sehr verdünnte Alkalilösung handelt;
2. dass die eben genannte Bedeutung der Neutralsalze aber nur eine indirecte ist, weil die Neutralsalze zu dem Globulin selbst gar nicht in Beziehung stehen, sondern nur zu dem Alkali der Lösung und zu deren Alkalescenz, die sie erhöhen;
3. dass sich die Alkalescenz α einer alkalischen salzhaltigen Globulinlösung, wie sie die thierischen Säfte vorstellen, darstellt als das Product aus wenigstens 2 Faktoren, deren erster die Menge des Alkalis (Alkalicarbonates z. B.), deren andrer die Menge bezüglich Concentration des Neutralsalzes ist;
4. dass sich diese Alkalescenz (ich möchte fast sagen: »Alkaliwirkung«) der alkalischen salzhaltigen Globulin-

lösung, von der allein die Menge gelösten Globulines abhängt, demnach chemisch vermindern lässt (Zusatz von Säure, von Cl_2Ca) oder physikalisch-chemisch (Verminderung der Salzconcentration, Verdünnen mit viel H_2O) oder indem Salz und Alkali gleichzeitig entfernt werden (Dialyse gegen Wasser);

5. dass das in dem Globulinniederschlag einer thierischen Flüssigkeit, der nicht öfter mit H_2O energisch durchgewaschen ist, noch enthaltene wenige Alkali oder zerlegte Alkali dann wieder zur Auflösung eines mehr weniger grossen Theiles des Globulins führen kann, wenn das Ganze schnell in eine etwas stärkere Neutralsalzlösung eingetragen wird. (Hierher gehören die Fälle, wo sich vom Globulinniederschlag mehr weniger wieder »in Neutralsalzlösungen löst«; thatsächlich wird dabei meist mit 5proc., mitunter aber, wenn das Globulin hartnäckig ist, selbst mit 15proc. ClNa-Lösungen gearbeitet), und
6. dass nach alledem auch der Einfluss der Neutralsalze auf Globulinlöslichkeiten widerspruchslos ebenfalls nur dadurch erklärlich wird, dass das Globulin sich Dank des Alkalis löst, ein Alkali-Eiweiss ist.

Zusatz: Was die theoretische Erklärung der gegenseitigen Beeinflussung von Salzen und Alkalien belangt, so gibt es da mehrere Möglichkeiten. Entweder könnten die Neutralsalze der Alkalien die Zerlegung z. B. der Alkalicarbonate durch das Wasser (Berthelot) herabsetzen oder aufheben. Oder aber, es könnte sein, dass die elektrische Dissociation der Alkalien in Wasser (Arrhenius) durch Neutralsalze der Alkalien begünstigt würde. Eigentlich müsste Letzteres der Fall sein, denn die salzhaltigen Alkalilösungen reagirten stärker alkalisch als ceteris paribus die salzfreien; nun soll aber die Stärke der alkalischen Reaction der Summe der in der betreffenden Lösung frei, dissociirt vorhandenen OH-Jonen direct proportional sein; also müssten in der salzhaltigen Alkalilösung ceteris paribus mehr freie OH-Jonen vorhanden sein, also müsste da das Salz die elektrische Dissociation

des Alkalis erhöhen. Dann würden sich die schwachen Alkalien gegenüber Alkalineutralsalzen so verhalten wie die starken Säuren (nach den Lehren der modernen physikalischen Chemie werden nämlich schwache Säuren durch Alkalineutralsalze in ihrer Acidität verringert, starke Säuren aber dadurch verstärkt. Ostwald; Frey).

Oben habe ich nicht den Alkaligehalt einer Lösung für die gelöste Globulinmenge verantwortlich gemacht, sondern ihre Alkalescenz, ihre »Alkaliwirkung«. Ich wollte nichts präjudicieren. Erkennt man vorstehende physikalisch-chemische Erörterungen an, so kann man dafür »Summe freier OH-Jonen« einsetzen. Man kann aber nicht in jedem Falle Alkalescenz einer Alkalilösung ohne Weiteres aus dem Alkaligehalt, aus der Menge des in die Lösung gegebenen Alkalis ableiten. Denn sowie dieselbe wässrige Lösung Alkalineutralsalze enthält, hat dieselbe Menge Alkali eine andere Alkalescenz der Lösung zur Folge, als wie da, wo die Alkalineutralsalze nicht gegenwärtig sind.

III. Künstliche Globulinlösungen.

Nachdem ich bisher die natürlichen Globulinlösungen betrachtet habe und gezeigt, wie sich da die Fällungen und Löslichkeiten des Globulins auf die eine Thatsache, dass Globulin ein Alkali-Eiweiss ist, zurückführen lassen, — nach alledem seien noch mit wenig Worten die künstlichen Globulinlösungen einer Beurtheilung unterzogen.

Wir haben künstliche Globulinlösungen, wo die Globuline, wie man sagt, Dank der Neutralsalze gelöst sind, solche, wo sie Dank verdünnter Säure, und solche, wo sie Dank verdünnter Alkalien gelöst sind.

Da ich dieser Abhandlung hier demnächst eine zweite folgen lassen werde, in welcher die Eiweisskörper, die entweder mit Alkalien oder mit Säuren in Lösung gebracht werden [also das Alkali-Eiweiss und das Säure-Eiweiss], eine eingehende Würdigung erfahren werden, so brauche ich die rein sauren und die rein alkalischen Globulinlösungen hier nicht besonders zu besprechen;

alles, was dort gesagt werden wird, gilt eben auch für das Globulin, weil dieses selbst einer der eben genannten Eiweisskörper ist.

Was aber die sogenannten Lösungen von Globulin in Neutralsalzlösungen betrifft, so handelt es sich da stets um alkalische Lösungen von Globulin, bei denen die Alkalescenz Dank der Gegenwart von Neutralsalzen der Alkalien eine genügende wurde, um wenigstens etwas Globulin in Lösung zu bringen resp. zu erhalten. Analoges gilt auch für das Globulin, das durch Aussalzen erhalten wurde; wenn das aussalzende Salz (z. B. $MgSO_4$) durch Dialyse entfernt wird, und dann Globulin wieder in Lösung kommt und trotz der Dialyse in Lösung bleibt, so reagirt diese Lösung eben alkalisch. So war es neuerdings auch bei Marcus[1]). Wenn dabei der Autor von wasserlöslichem Globulin spricht, obwohl er selbst angibt, dass die Lösung dieses Globulins alkalisch reagirt, so kann ich ihm darin nicht folgen. Denn in alkalisch reagirendem Wasser löst sich jedes Globulin, und dass sich bei ihm nicht alles Globulin löste, respective gelöst blieb, lag daran, dass bei fortgesetzter Dialyse gegen H_2O nicht allein ein grosser Theil des Alkalis weggeht, sondern auch ein grosser Theil des Neutralsalzes, so dass beide für das Bestehen der Alkalescenz wesentliche Faktoren vermindert werden. Im vorliegenden Falle schien das Salz so gut wie völlig durch die Dialyse entfernt worden zu sein, das Alkali war aber eben nicht völlig entfernt, denn die betreffende Lösung reagirte noch »schwach alkalisch«.

Es würde überhaupt in allen Fragen der Eiweiss-Chemie höchst dienlich sein, wenn die Begriffe ganz scharf gefasst würden, wenn also von einem angeblich »wasserlöslichen Eiweisskörper« auch nachgewiesen würde, dass in der betreffenden Lösung nichts enthalten ist als H_2O und der Eiweisskörper. Die Mengen von Alkali und Säuren, die unter Umständen Eiweisskörper in Lösung halten, sind häufig so geringe, dass sie an der nicht eingeengten Lösung überhaupt mit unseren Indicatoren nicht nachweisbar sind; erst wenn man z. B. 200 ccm einer

1) E. Marcus, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 28, 5/6, S. 559.

solchen Eiweisslösung auf circa 6 bis 10 ccm eingeengt hat, wird man gewahr, dass man eben doch kein H_2O, sondern eine alkali- oder säurehaltige wässrige Lösung vor sich hatte. Und dabei rechne ich schon damit, dass immer wenigstens 2 verschiedene Indicatoren angewendet werden.

Dasselbe gilt vom Kalkgehalt von Eiweisslösungen. Es kommt vor, dass die Oxalatprobe nichts ergibt, und sich aus der eingeengten Lösung mittelst der Gypsprobe die schönsten Schwalbenschwanzkrystalle darstellen lassen. Und so ist es auch kein Wunder, wenn solche angebliche Lösungen der Globuline in Neutralsalzen auch beim Erhitzen noch coagulirtes Eiweiss liefern. Ich habe schon früher darauf hingewiesen, wie in der Wärme wirklich schon Spuren von Kalk genügen, Coagulation hervorzurufen. Welche Rolle dabei der Kalk spielt, ist aus meiner früheren Mittheilung ersichtlich.

Kurz, diese sogenannten Lösungen von Globulin in Neutralsalzen sind immer Flüssigkeiten, die noch mit anderen Substanzen mehr weniger verunreinigt sind. Die letzteren zu entfernen ist nun zwar mittelst mehr weniger häufigem Durchwaschen der Globulinniederschläge mit destillirtem Wasser möglich, dann aber — lösen sich eben die Globuline nicht mehr in einer wässrigen Neutralsalzlösung.

Schlusswort.

Für das Wichtigste an den vorangegangenen Untersuchungen halte ich das, was im II. Abschnitt sub Nr. 4 wiedergegeben ist. Denn erst durch die dort mitgetheilten Versuche wird die Rolle der Neutralsalze der Alkalien bei der Lösung und Fällung von Globulinen festgestellt, und zwar als mittelbare, indirecte Rolle, indem diese Salze an sich keine Spur Globulin zu lösen vermögen, wohl aber das mit in Lösung befindliche Alkali und die Alkalescenz ganz wesentlich beeinflussen. Und es ist gewiss nicht uninteressant, dass gleich der erste Versuch, für die Rolle der Neutralsalze eine Erklärung zu finden, wieder am Ende auf das Alkali, als das für die Globuline maassgebende Agens, führt.

Die Antwort auf das in der Einleitung gestellte Problem lautet also: Die sämmtlichen Lösungs- und Fällungsreactionen der Globuline der thierischen Säfte sind erklärbar lediglich dann, wenn man das Globulin der thierischen Säfte als ein Alkali-Eiweiss ansieht.

Was dieses Resultat besagt, ist schon öfter in der Literatur behauptet worden. Diese Behauptung schien aber Verfasser erst dann soweit berechtigt, dass man auf sie weitere Forschungen aufbauen könnte, wenn sie nicht allein dem thierischen Alkali, sondern auch dem Globulin gerecht wird.

Andererseits wird in manche physiologische Probleme mehr Licht kommen, wenn man ernstlich von der Thatsache ausgeht und mit ihr rechnet, dass das Globulin Dank des thierischen Alkalis in Lösung ist. Um gleich ein solches Problem zu nennen, citire ich z. B. das der Blutgerinnung, auf welches ich übrigens zurückzukommen gedenke. Für jetzt will ich nur die feststehenden Thatsachen zusammenstellen:

1. Fibrin ist ein Globulin (Arthus);
2. Globulin ist Alkali-Eiweiss und Dank des Alkalis im Blute in Lösung (folgt aus vorliegender Arbeit):
3. Ohne Kalksalze keine Blutgerinnung (die von Arthus entdeckte, von Alex. Schmidt geleugnete Thatsache ist von Hammarsten endgiltig zu Gunsten von Arthus entschieden worden);
4. im Blute finden sich nach der Gerinnung Krystalle von Calciumcarbonat (Mörner), und
5. künstliche Erhöhung der Blutalkalescenz erschwert respective beseitigt die Gerinnung (Dastre).

Endlich ist noch ein Punkt kurz zu erörtern: Ich habe das Globulin als »Alkali-Eiweiss« bezeichnet, nicht aber als »Alkali-Albuminat«.

Ich nenne nämlich Albuminate (Alkali- respective Säure-Albuminate) nur die Substanzen, die bei der Einwirkung concentrirter Laugen oder concentrirter Säuren auf Eiweiss-

körper entstehen. Wirken verdünnte Säuren oder verdünnte Laugen auf Eiweiss ein (z. B. nicht über 0,1 % starke HCl oder mindestens ebenso verdünnte NaOH) —, so entstehen Albuminate nur in der Hitze. Die letztere Art der Albuminatbildung aus blossem Alkali-Eiweiss in der Hitze hat schon Alex. Schmidt[1]) u. A. direct mittelst fortgesetzter Beobachtung der Rotation der Polarisationsebene verfolgen können (und zwar am Globulin).

Solche Albuminate sind mehr weniger denaturirte Eiweisskörper, bei deren Bildung Peptone entstehen, die sich durch die Drehung des polarisirten Lichtes und durch eine ganze Reihe Eigenschaften von den Alkali- bezw. Säure-Eiweisskörpern, mit denen sie einige, aber auch nur einige Eigenschaften gemeinsam haben, unterscheiden.

Alkali-Eiweiss respective Säure-Eiweiss hingegen nenne ich nach dem Vorgang verschiedener Forscher solche Eiweissverbindungen mit Alkalien bezüglich Säuren, die wir gemeinhin vor uns haben, wenn sich Eiweisskörper nicht in H_2O oder Salzlösungen lösen, sondern nur in Alkalien und ganz verdünnten Säuren, und dabei die Eiweisskörper nicht erst durch Behandlung mit concentrirten Laugen oder concentrirten Säuren entstanden sind. Wie man sich mittels Tropäolin überzeugen kann, absorbiren (oder »addiren«) diese Eiweisskörper Alkali respective Säure, um sich als Alkali-Eiweiss in H_2O und Neutralsalzlösungen, oder als Säureeiweiss in H_2O zu lösen. Aber diese Körper sind keineswegs denaturirt, ja, sowie die dazu erforderlichen Bedingungen gegeben sind, coaguliren sie in der Hitze, — sie sind überhaupt noch der Coagulation fähig, wonach sie dann in verdünnten Säuren und Alkalien nicht mehr löslich sind. Schon das unterscheidet sie genügend von Albuminaten. Hierher gehören: die Globuline, bei der Magenverdauung entstehende Eiweisskörper, das von mir[2]) beschriebene »opalescente Albumin«, und vielleicht noch Harnack's aschefreies Eiweiss.

---

1) a. a. O.
2) a. a. O.

Dass übrigens mit Alkali verbundenes Eiweiss deshalb noch kein Alkalialbuminat zu sein braucht, wusste schon vor 25 Jahren Heynsius (in Leyden). Er unterschied deshalb Alkali-Albuminate »verschiedenen Grades«[1]. Da aber das zu einer weitläufigen Nomenclatur führen würde, so ist es wohl praktischer, die Eiweisskörper, deren ganze Beziehung zum Alkali oder der Säure nur darin besteht, dass sie unter Addition von Alkali oder Säure in Lösung gehen, — als Alkali- respective Säure-Eiweiss zusammenzufassen, womit gar nicht geleugnet sein soll, dass möglicher Weise diese Eiweisskörper die vermittelnde Stufe darstellen zwischen einem einheitlichen Ursprungseiweiss und den Albuminaten am anderen Ende.

Anmerkung: Thatsächlich hat der Physiologe, so lange er nicht darauf ausgeht, besonderer Zwecke halber die Eiweissmoleküle zu sprengen (wozu er stärkere Alkalien bezüglich Säuren benöthigt) —, fast nie Albuminate vor sich. Kommt es vor, dass sich beim Erhitzen Albuminate bilden, so zeigt sich das gewöhnlich sofort dadurch an, dass die erst mehr weniger opalescenten, trüben Lösungen der Alkali- oder Säureeiweisskörper plötzlich klar werden wie destillirtes Wasser.

---

1) Arbeiten von Heynsius in Pflüger's Archiv, Jahrg. 1874—80.

Die Wirkung von Licht und Schatten auf die Seeigel.

Von

J. v. Uexküll (Dar-es-Salaam).

(Mit Tafel I.)

Wenn wir abwechselnd mit einer Jagdbüchse und einer Windbüchse auf das gleiche Ziel schiessen, so wird es nachträglich unmöglich sein, aus der Wirkung des Geschosses einen Schluss auf die Bauart des Geschützes zu ziehen. Ob die freiwerdende Energie, die dem Geschoss seine Anfangsgeschwindigkeit ertheilte, einem chemischen oder physikalischen Process entsprang, wird sich im weiteren Verlauf der Dinge nicht mehr feststellen lassen.

In ganz der gleichen Lage befinden wir uns bei der Frage, ob die Wirkung von Belichtung und Beschattung im Wirbelthierauge auf den gleichen chemischen Processen beruht.

Was uns zur Verfügung steht, sind die elektrischen Schwankungen im Sehnerven oder die Actionsströme bei der Ableitung vom Bulbus. Wohl kennen wir die Leistungen des Sehpurpurs aus den grundlegenden Arbeiten Kühne's. Wohl besitzen wir hierdurch einen Fingerzeig über die Art und Weise, wie die Energie der Lichtstrahlen in Nervenerregung verwandelt wird. Ob aber die Beschattung in ähnlicher Weise wirkt, oder, wie Kühne vermuthet, in einer Hemmung sonst fortlaufender Processe besteht, darüber können wir nur aus allgemeinen physikalischen Vorstellungen hergeleitete Urtheile abgeben — und wie viel solche Urtheile werth sind, das lehrt die Geschichte der Physiologie auf Schritt und Tritt.

Belichtung und Beschattung lösen bei vielen niederen Thieren deutlich getrennte Reflexe aus. Bei ihnen liegt die Lösung des Problems schon näher als bei den Wirbelthieren, die eine solche Trennung nicht gestatten.

Es war aber von vornherein sicher, dass auf einen wirklichen Erfolg nur dann zu hoffen war, wenn es Thiere gab, bei denen die Receptionsorgane für Belichtung und Beschattung anatomisch getrennt waren. So gering die Hoffnung sein mochte, ein derartiges Object zu finden — es ist dennoch vorhanden. Freilich war es nicht ganz einfach, dieses Object zu erhalten: so musste vorliegende Arbeit an tropischen Seeigeln ausgeführt werden.

Schon bei Vergleichung der bisher untersuchten Seeigel musste Eins auffallen: Während bei allen Arten durch Sonnenlicht bestimmte Reflexe ausgelöst werden, kommt der Stachel-Reflex auf Beschattung nur bei ganz wenigen vor. Diese Arten sind in Neapel Centrostephanus longispinus und Arbacia pustulosa. Bei Arbacia ist aber der Reflex nur ungenügend ausgebildet und Centrostephanus ist ein sehr seltenes Thier.

Daher blieb mir, wollte ich diese Spur verfolgen, nur der Ausweg übrig, in die Tropen zu gehen. Die Sarasins hatten aus Ceylon über Seeigel berichtet, die auf Schatten reagirten. Aus der Literatur ersah ich das Vorkommen ähnlicher Formen an der afrikanischen Küste. Nachdem noch Dr. Stuhlmann auf meine Bitte sich freundlichst von der Thatsache vergewissert hatte, dass häufig vertretene Formen in Dar-es-salaam gut auf Schatten antworten, machte ich mich auf den Weg.

Ueber meine Ausrüstung und die Errichtung eines Arbeitsplatzes nach Muster der Neapolitanischen Station berichte ich andern Orts[1]). Das Material, das mir hier zur Bearbeitung täglich zufloss, übertraf meine Erwartungen. Die Arten der Seeigel, die prompt auf Schatten reagirten, waren hier bedeutend in der Ueberzahl. Die gemeinsten Formen, die ich hauptsächlich der Untersuchung zu Grunde gelegt habe, sind zwei Arten von Diadema, ganz nahe Verwandte von Centrostephanus longispinus.

---

1) Erscheint demnächst im Zool. Anzeiger.

Ferner kommen eine Echinotrixart und eine Astropygenart in Betracht, aber Astropygen ist selten und Echinotrix verträgt das Aquariumsleben schlecht.[1])

Sehr auffällig war es mir, dass die hier heimische Cidaris, die an Geschwindigkeit ihrer neapolitanischen Verwandten sehr überlegen ist, deutlich auf Beschattung mit Stachelbewegung reagirt, während dieser Reflex der neapolitanischen Art völlig abgeht. Es muss daher die Fähigkeit, auf Beschattung zu reagiren, wenn sie auch als vollkommene Neuerscheinung bei einzelnen Arten auftritt, dennoch an allgemein vorhandene Einrichtungen anknüpfen, denn sonst hätte sie sich nicht innerhalb einer und derselben Gattung ausbilden können.

Die beiden Reflexe und ihre anatomische Basis.

Es galt bei Inangriffnahme der Versuche, Licht- und Schattenreflex möglichst von einander zu trennen, um jeden für sich auf seine Anfangsursache zurückzuführen. Das war auch nicht aussichtslos, da sie ganz verschiedenen Lebensfunctionen dienen. Der Lichtreflex ist eine Fluchtbewegung — der Schattenreflex eine Abwehrbewegung.

Wie schon Romanes gefunden, flieht ein Seeigel, der von zwei Reizen gleichzeitig getroffen wird, kurz gesagt, nach dem Gesetze des Parallelogramms der Kräfte. Dies wird nach den Ausführungen, die ich in meiner Physiologie des Seeigelstachels gegeben habe, nicht mehr auffallend sein. Beim Fliehen vor dem Licht, das im Freien immer mehrseitig auf die Thiere einwirkt, wird dieses Gesetz in allen möglichen Variationen zur Anwendung kommen. Der Endeffekt wird immer der sein, dass der Seeigel im dunkelsten Loch sitzt. Im Aquarium hat man es durch Veränderung der Beleuchtung völlig in der Hand, den Seeigel an jede beliebige Stelle zu treiben.

Da diese hohe Reactionsfähigkeit auf veränderte Beleuchtung für viele Versuche sehr störend ist, so schneidet man vor dem Versuch die Mundmembran ringsum durch und nimmt die ganze

1) Wie ich mich überzeugte, ist das Sauerstoffbedürfniss von Echinotrix ein besonders hohes.

Laterne heraus. Hierdurch wird der Seeigel immobilisirt, weil die Erregungen, die in einem Radialnerven hinablaufen, nicht mehr auf die Nachbarnerven übergreifen können und ein Radialnervensector der Schale allein nicht mehr im Stande ist, das ganze Thier fortzuschaffen. Einen weiteren Einfluss auf die Versuche hat dieser Eingriff nicht.

Der Schattenreflex ist keine Fluchtbewegung, sondern eine blosse Abwehrbewegung. Er dient dazu, den Seeigel, der mit der Mundseite am dunkelsten Orte sitzt, vor Feinden zu schützen, deren Anwesenheit sich durch Verdunkelung des Horizontes kund thut. Nur die von dieser Verdunkelung afficirten Stacheln bewegen sich dem Feind entgegen. Das kommt dadurch zu Stande, dass die Muskeln an den verdunkelten Stachelseiten sich contrahiren und derart die Stacheln dem dunkeln Gegenstande entgegen führen.

Dass es wirklich nichts anderes ist, als die Verdunkelung des Horizontes, auf die die Seeigel antworten, davon kann man sich an einem immobilisirten Seeigel wie folgt überzeugen: Man setze den Seeigel mit seinem Bassin derart vors Fenster, dass das zerstreute Tageslicht seine Mundseite trifft. Ihm gegenüber, hart an der Wand des kleinen Bassins, hält man einen halben Bogen Briefpapier derart, dass das Licht, welches vom Papier reflectirt wird, den Seeigel einseitig trifft. Jetzt schiebt man mit einem kleinen Ruck das Briefpapier nach der anderen Seite hinüber und die vorher beschienenen Stacheln schlagen ins Leere. Dass sich jetzt ein Gegenstand der anderen Seite genähert hat, das bleibt dem Seeigel verborgen. Dagegen haben die Stacheln der bisher belichteten Seite auf die eingetretene Verdunkelung reagirt.

Man ersieht hieraus, mit welcher Präcision die beiden Functionen in einander greifen müssen, damit ein Nutzen für das Thier gewährleistet ist. Der Fluchtreflex muss erst den Seeigel an den dunkelsten Ort geführt haben, damit auch wirklich jeder herannahende Feind eine Verdunkelung des Horizontes bewirkt. Andernfalls wäre der Seeigel gegen einen Fisch z. B., dessen Oberfläche Licht reflectirt, gar nicht geschützt.

Der Schattenreflex ist so fein eingestellt, dass es eines wirklichen Schlagschattens nicht bedarf, um ihn hervorzurufen,

sondern blos einer Verdunkelung des Horizontes. In Folge dessen antwortet denn auch der Seeigel auf Alles und Jedes, das eine solche Verdunkelung hervorruft, auf eine vorbeiziehende Wolke ebenso gut, wie auf einen herannahenden Feind. Wir können somit die Grenzen seiner Fähigkeiten nach dieser Seite hin genau abstecken. Von den Leistungen wirklicher Augen ist noch nichts zu spüren.

Im Gegensatz zum Abwehrreflex, der auch an zersprengten Schalenstücken sichtbar ist, kann man den Fluchtreflex nur an unversehrten Thieren nachweisen. Dieser Umstand macht die Fluchtbewegung als Erkennungsmittel für die durch Belichtung eingetretene Nervenerregung unbrauchbar. Es musste nach einem neuen Merkmal gesucht werden, das auch an Theilstücken des Thieres sichere Auskunft über den Eintritt der Lichtwirkung gab. Nur so durfte man hoffen, der Anfangsstation des Reflexes, dem Receptionsorgan näher zu kommen.

In meiner Arbeit über die Physiologie der Stacheln habe ich gezeigt, dass ein schwacher Reiz blos die eingeklinkten Stachelcentren trifft, während ein starker Reiz, alle Schwellen überschreitend, auch an Muskeln mit ausgeklinkten Centren zur Erscheinung kommt. Wenn demnach der schwache Reiz des zerstreuten Tageslichtes eine Erregung nur in den eingeklinkten Centren der Gehstacheln[1]) bewirkt und auf diese Weise eine Fluchtbewegung zu Stande kommt, so müsste volles Sonnenlicht stark genug sein, um eine Erregung über alle Schwellen hinweg zu senden.

Auf plötzlich einfallendes Sonnenlicht antworten denn auch die Seeigel mit einer ganz allgemeinen Stachelbewegung, an die sich erst später die Fluchtbewegung anschliesst. Diese allgemeine Stachelbewegung, die zum Theil ein wirkliches Rotiren werden kann, ist auch am immobilisirten Thier und schliesslich an jedem Schalenstück sichtbar.

---

1) Soweit die Gehstacheln durch die Belastung mit dem Körpergewicht eingeklinkte Centren haben. Man vergleiche auch die Wanderung des Glasröhrchens auf einseitige Beleuchtung (Physiologie des Seeigelstachels).

Der Belichtungsreflex auf directe Sonnenbeleuchtung setzt uns in die Lage, an der gleichen anatomischen Basis Licht- und Schattenreflex gegen einander abzuwägen.

Bis jetzt wissen wir, dass sowohl Licht- wie Schattenreflex auch an Schalenstücken sichtbar sind. Von hier ab beginnen die Wege der beiden Reflexe sich zu trennen.

In meiner Arbeit über Centrostephanus[1]) habe ich bereits auf die Thatsache hingewiesen, dass der Schattenreflex nach Entfernung des Radialnerven ausfällt.

Gilt das Gleiche auch für den Lichtreflex? Nichts lag näher als diese Frage einfach zu bejahen. Durch den Radialnerven wird, wie der Fluchtreflex zeigt, die vom Licht hervorgerufene Erregung überallhin vertheilt. Wenn es nun auch gelungen war, die Erregung derart zu steigern, dass auch die für gewöhnlich ausgeklinkten Centren mit ansprachen, so war desshalb noch immer kein Grund vorhanden, der uns anzunehmen zwang, dass sie gleich der durch mechanischen Reiz erzeugten Erregung im Hautnervensystem allein ihren Weg finden würde. Immerhin musste der Versuch gemacht werden.

Dabei traten einige Schwierigkeiten auf; so war es schwer, den Radialnerven mit all' seinen Seitenästen zu entfernen, ohne den Stacheln einen abnormen Tonus zu ertheilen. Diese Schwierigkeit umging ich, indem ich einen Interradialsector allein herausschnitt. Man theilt zuerst mit einer grossen Papierscheere mit einem Schnitt den Seeigel in zwei verticale Hälften und schneidet dann mit einer feinen Präparirscheere den äusseren Ambulacralporen entlang die Schale durch. Dadurch vermeidet man das Splittern der Schale. Auch ein so gewonnener Interradius zeigte noch häufig Neigung zu einem Sperrmuskeltonus, der die Stacheln analwärts zog; besonders bei Thieren, die längere Zeit im Aquarium verweilt hatten. An frischen Exemplaren sah man hingegen keine Veränderung oder einen leichten Tonusfall eintreten. Der Sperrmuskeltonus trat in solchen Stücken erst dann ein, wenn man sie dem Sonnenlicht ausgesetzt hatte. (Wir dürfen zur Erklärung dieses Phänomens die analogen Versuche an Sphärechinus

1) Diese Zeitschr. 1897, Bd. 34.

heranziehen, aus denen hervorging, dass der Radialnerv den Tonus der Stachelmuskeln beherrscht, im Falle dass eine Halbschale längere Zeit im Wasser gelegen hat. In noch höherem Maasse beherrschen bei Diadema die Tonuscentren im Radialnerven den Tonus der Centren auf der Aussenseite, denn auch an eben geöffneten Exemplaren wird nach Entfernung des Radialnerven der Stacheltonus häufig herabgesetzt. Centren mit niederem Tonus sind aber schon für schwächere Erregungen eingeklinkt, und so kommt es, dass die vom Hauptangriffspunkte des Lichtes, dem Analfeld, ausgehende Erregung die Stacheln dem Reizorte zuführt.)

Es ist nun in der That nicht schwer, an den meisten gut präparirten Interradialsectoren eine Lichtwirkung nachzuweisen. Freilich tritt sie in der Mehrzahl der Fälle später auf als an dem nervenhaltigen Vergleichsobject, das demselben Thier entstammt. Aber je frischer das Thier war und je sorgfältiger das Präparat hergestellt wurde, um so mehr verwischte sich dieser Unterschied, und ich habe Interradien erhalten, die keine Spur eines Schattenreflexes zeigten, auf plötzlich einfallendes Sonnenlicht aber in genau der gleichen Weise antworteten wie die Radialstücke.

Schliesslich war es leicht, an jedem annähernd tonusfreien Interradialstück mit Benützung einer schwachen Loupe die Stacheln der Nachbarschaft zum Orte hinzuführen, an dem das Sonnenlicht concentrirt war.

Dies sind die Thatsachen, die unweigerlich darauf hinweisen, dass der Radialnerv wohl den Lichtreflex in hohem Grade begünstigt, indem er schon geringe Erregungen allseitig weiterträgt, dass er aber mit dem eigentlichen Umwandlungsvorgang im Receptionsorgan nichts zu thun hat. Dadurch sind wir in der Lage, mit Sicherheit behaupten zu können: Der Ort, an dem die Umwandlung der Aetherschwingungen in Nervenerregung stattfindet, liegt auf der äusseren Schalenseite — die Photoreception geht in der äusseren Haut vor sich.

Man wird sich wundern über den Aufwand an Beweismaterial, um zu diesem scheinbar ganz selbstverständlichen Schluss zu gelangen. Es würde ja aller Erfahrung Hohn sprechen,

wenn die Umwandlung des Sonnenlichtes in Nervenerregung, in dem vor Licht geschützten Innern des Thieres vor sich ginge. Aber wir waren uns diesen Beweis schuldig, weil es wirklich den Anschein hat, als ginge die Umwandlung von Schatten in Nervenerregung hier im Innern des Thieres vor sich, wohin sicher die geringfügige Verdunkelung des Horizontes, auf welche der Schattenreflex eintritt, niemals zu dringen vermag.

Wie uns schon jeder Anfangsversuch lehrt, ist die Beschattung der viel intensivere Reiz als die entsprechende Belichtung. Bei Beleuchtung mit dem zerstreuten Tageslicht des Zimmers tritt der Fluchtreflex erst nach längerer Einwirkung auf, und dabei antworten doch blos die eingeklinkten Gehstacheln. Auf jede Verdunkelung antworten unter gleichen Bedingungen die im vollen Normaltonus befindlichen Hauptstacheln.

Wenn hier einfache Parallelvorgänge zur Belichtung vorlägen, so müsste der nervenfreie Interradius im vollen Sonnenlicht auf Beschattung viel deutlicher reagiren als auf Licht. Wie wir wissen, ist das Gegentheil der Fall. Ein Schalenstück ohne Radialnerven antwortet nicht mehr auf Beschattung. Die Operation kann hieran keine Schuld tragen, denn es lässt sich zeigen, dass noch ganz kleine Schalenstücke von $1/4$ cm Höhe und $1/2$ cm Länge auf Beschattung reagiren, wenn nur noch ein Stachel und ein kleines Stück Radialnerv erhalten sind. Weiter kann man nicht heruntergehen, weil wenigstens ein Seitennerv erhalten sein muss, ohne den die Verbindung zwischen Haut und Radialnerv unterbrochen sein würde.

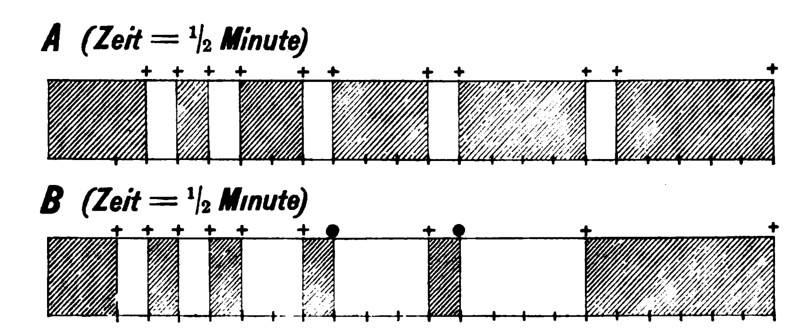
Wir sind demnach berechtigt zu sagen, dass die anatomische Basis für den Licht- und Schattenreflex nicht die gleiche ist. Der Belichtungsreflex kann sich auf der äusseren Schalenseite allein abspielen. Der Beschattungsreflex erfordert die Anwesenheit des Radialnerven.

Der Einfluss von Licht und Schatten auf die reflexerzeugenden Faktoren.

Der einfachen Thatsache, dass Licht und Schatten je einen gesonderten Reflex im Thierkörper hervorrufen, stehen wir ver-

ständnisslos gegenüber. Und wenn wir nichts weiter erfahren könnten, wären wir am Ende unserer Weisheit. Die anatomischen Thatsachen lehren uns fürs Erste nur, dass die Grundlage, auf der sich die Reflexe abspielen, für jeden Reflex eine verschiedene ist. Einen Anhaltspunkt zur Beurtheilung des Reflexmechanismus erhalten wir hierdurch noch nicht.

Es zeigt sich aber bald, dass Belichtung und Beschattung nicht blos einen Reflex auslösen, sondern dass sie einen tiefgreifenden Einfluss auf den ganzen Receptionsapparat ausüben,



der noch auf lange hinaus für Eintritt oder Wegfall der späteren Reflexe ausschlaggebend ist.

Die gleiche Belichtung dem gleichen Thier unter den gleichen äusseren Bedingungen ertheilt, ruft keineswegs immer den gleichen Reflex hervor. Maassgebend sind hierfür die Dauer und der Wechsel der voraufgegangenen Belichtungen und Beschattungen.

Diese hochwichtige Nebenerscheinung der Reizung durch Licht und Schatten setzt uns in die Lage, den Einfluss der beiden Reize auf die reflexauslösenden Faktoren zu studiren. Wir können darüber Versuche anstellen, ob langandauernde Belichtung oder Beschattung diese Factoren günstig oder ungünstig beeinflusst. Je nachdem wird ein erwarteter Reflex ausbleiben oder ein verschwundener wieder eintreten.

Um ohne Weiteres einen Einblick in diese Beziehungen zu erhalten, betrachte man die beigegebenen Figuren A und B. (Die Entfernung zwischen je zwei Theilstrichen bedeutet einen Zeitraum

von $1/2$ Minute. + bedeutet Eintritt, ● den Ausfall der Reaction). Beide Reihen fangen ganz gleich an: Die gleiche Belichtungszeit wechselt mit der gleichen Beschattungszeit ab. Es wurde bei Sonnenlicht gearbeitet und durch Aufsetzen einer schwarzen Schachtel verdunkelt, die langsam über das Bassin mit dem immobilisirten Seeigel gestülpt wurde, um den Schattenreflex noch zu Gesicht zu bekommen.

A zeigt uns, dass das langsame Ansteigen der Beschattungszeiten keinen Einfluss auf die Reaction hat, sondern Belichtungs- wie Beschattungsreflex immer wieder eintreten. Anders B: die ansteigenden Belichtungszeiten haben einen ungünstigen Einfluss auf die nachfolgenden Belichtungsreflexe, während der Beschattungsreflex immer wiederkehrt. Schliesslich zeigt B, dass der geschwundene Lichtreflex wiederkehrt, wenn eine längere Dunkelheit eingetreten war.

Hier erkennen wir bereits einen Cardinalunterschied zwischen den beiden Reflexen. Der Lichtreflex wird durch Vermehrung seines Auslösungsmittels vernichtet, der Schattenreflex wird durch sein Auslösungsmittel nicht ungünstig beeinflusst.

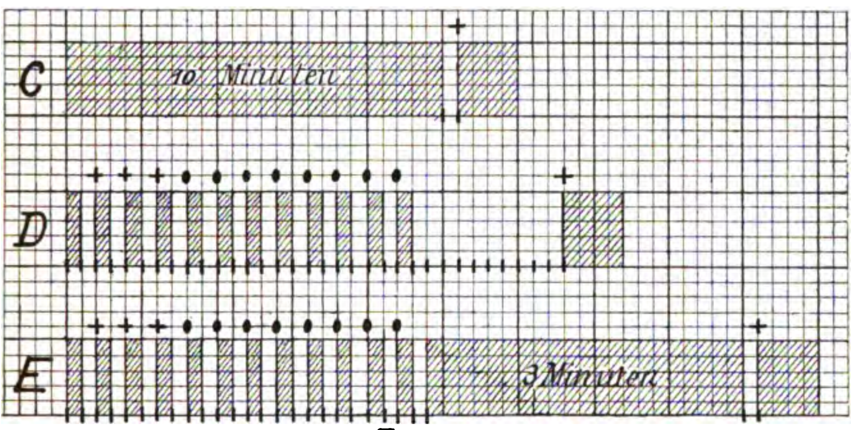
Es bedeutet, ganz allgemein ausgedrückt, für den Belichtungsreflex die Beschattungszeit einen Zuwachs, die Belichtung eine Abnahme der dem Reflex günstigen Faktoren. Für den Beschattungsreflex bedeutet weder Belichtung noch Beschattung eine Abnahme der den Reflex befördernden Momente.

Will man den Beschattungsreflex vernichten, so muss man nicht die eine oder die andere Zeit über Gebühr verlängern, sondern man muss einen raschen Wechsel von Hell und Dunkel eintreten lassen, dann nimmt der Beschattungsreflex rapide ab und ist nach 3—4maligem Wechsel verschwunden. Setzt man diesen Wechsel längere Zeit hindurch fort, so muss erst eine Erholung eintreten, die sowohl durch Belichtung wie Beschattung vermittelt werden kann.

Die nebenstehenden Figuren (C D E) geben einen typischen Fall aus einer Reihe von Versuchen wieder. Die Methode dabei war folgende: in einem flachen Bassin sass der immobilisirte Seeigel, über ihn war schräg eine Pappdüte gestülpt, die zum

Fenster mit zerstreutem Tageslicht führte[1]). Um den Seeigel liess ich nur so viel Platz frei, als zum Beobachten der Stachelbewegungen nothwendig war. Die Aussenöffnung der Düte trug einen photographischen Momentverschluss, der mittels Kautschukbirne ausgelöst wurde. So konnte man ruhig sitzend experimentiren, ohne durch Körperbewegungen den Seeigel zu irritiren.

Da alle drei Figuren aus einer fortlaufenden Reihe von Versuchen stammen, die bei gleichbleibender Beleuchtung am gleichen Thier ausgeführt wurden, sind die Zahlenwerthe der



Zeit = ½ Secunde

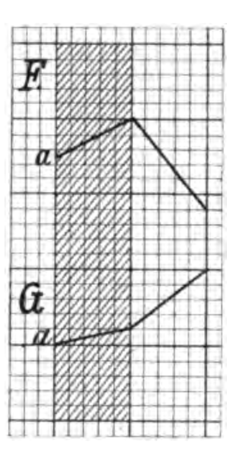
drei Figuren auch unter sich vergleichbar. Absolute Zahlen zu gewinnen ist unmöglich, da die Leichtigkeit der Schattenreception in sehr grossen Grenzen schwankt. Jedenfalls wird der Reflex bei einem lebenskräftigen Exemplar viel leichter ausgelöst als bei absterbenden Thieren.

C zeigt uns, dass nach einer Beschattungszeit von 10 Minuten blos eine halbe Secunde Belichtung der Beschattung vorher zugehen braucht, um den Schattenreflex auszulösen. Weiter hinunter darf man mit der Belichtung nur selten gehen, wenn man noch eine deutliche Antwort haben will. Der auslösende Schattenreiz kann dagegen einen viel kleineren Bruchtheil einer Secunde betragen.

1) Einen Lichtreflex gibt es unter diesen Umständen nicht.

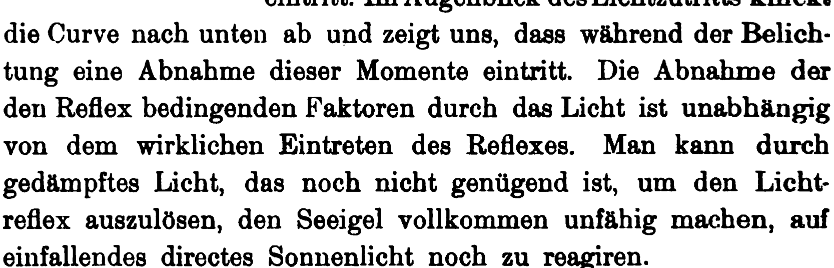
D zeigt Tetanisirung durch schnellen Wechsel der Beleuchtung. Es wurde in halben Secunden gereizt, weil dieses Zeitintervall für den Experimentator das bequemste ist. Die ersten drei Male tritt der Reflex noch auf, dann verschwindet er, und es bedarf nach 12 maliger Reizung 5 Secunden andauernder Belichtung, um wieder einen Reflex nach Beschattung auftreten zu sehen.

E ist unter den gleichen Bedingungen aufgenommen, beweist aber, dass, um den Normalreflex nach einer halben Secunde Belichtung zu erhalten, vorher drei Minuten Beschattung verstrichen sein müssen.



Es erholt sich demnach der Beschattungsreflex im Lichte schneller als im Dunkeln, aber er erholt sich doch auch im Dunkeln.

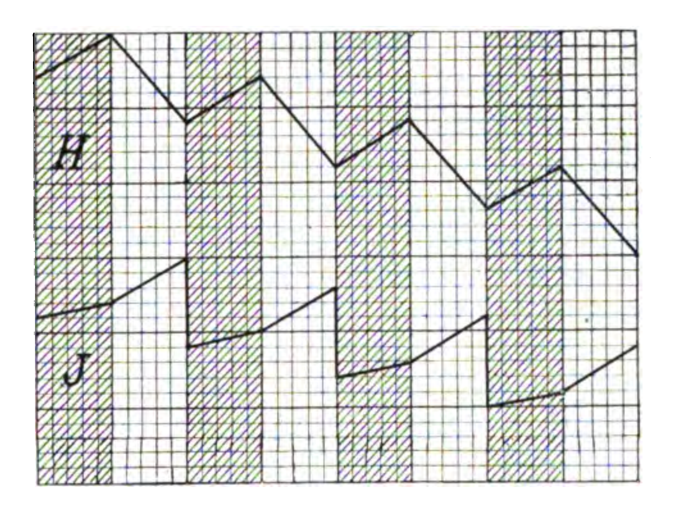
Dieser Gegensatz zum Belichtungsreflex ist durch die Figuren F und G wiedergegeben. Von einem beliebigen Punkte *a* ausgehend, steigt in Fig. F die Curve des Belichtungsreflexes während der Beschattung und zeigt dadurch an, dass während dieser Zeit eine Zunahme der den Reflex befördernden Moment eintritt. Im Augenblick des Lichtzutritts knickt die Curve nach unten ab und zeigt uns, dass während der Belichtung eine Abnahme dieser Momente eintritt. Die Abnahme der den Reflex bedingenden Faktoren durch das Licht ist unabhängig von dem wirklichen Eintreten des Reflexes. Man kann durch gedämpftes Licht, das noch nicht genügend ist, um den Lichtreflex auszulösen, den Seeigel vollkommen unfähig machen, auf einfallendes directes Sonnenlicht noch zu reagiren.



Ganz andere Eigenschaften zeigt die Curve des Schattenreflexes auf Fig. G. Von einem beliebigen Anfangspunkte ausgehend, zeigt sie während der Beschattung ein leises Ansteigen, das mit dem Eintreten der Belichtung ein schnelleres Tempo einschlägt. So lange der Reflex nicht eintritt, gibt es auch keine Abnahme der Reflex erzeugenden Faktoren. Man ist auch gar nicht im Stande, durch gedämpfte Beschattung den Beschattungsreflex für tiefere Beschattung aufzuheben. Im Gegentheil

tritt auch während der Beschattung eine Zunahme der den Reflex begünstigenden Ursachen ein, es geschieht nur langsamer als im Licht.

Jetzt sind wir in der Lage, fortlaufende Curven zu zeichnen, die den Einfluss von Licht und Schatten auf die reflexerzeugenden Faktoren klar legen. H ist einfach eine Fortführung von F und zeigt nichts Bemerkenswerthes. Dagegen sehen wir in J (der



Curve für den Schattenreflex) einen ganz steilen Abfall beim Eintritt der Beschattung, der eine plötzliche Vernichtung der reflexerzeugenden Faktoren anzeigt, wie wir das aus den Versuchen mit intermittirender Reizung erschlossen haben. Diese fast völlige Vernichtung der reflexerzeugenden Factoren fällt mit dem Eintreten des Reflexes zusammen, der sich niemals in die Beschattungszeit hinein verzögert, wie das für den Belichtungsreflex bei wiederholter Belichtung die Regel ist.

Die Curven lehren uns einen sehr einschneidenden Unterschied kennen: Während die reflexerzeugenden Factoren für den Lichtreflex während der ganzen Belichtungszeit beständig vernichtet werden, drängt sich für den Beschattungsreflex diese Vernichtung auf einen Moment zusammen, der auch zugleich der Reflexmoment ist.

Das beweist, dass die Faktoren, die die beiden Reflexe bedingen, nicht die gleichen sind, was sehr gut zur getrennten

anatomischen Basis passt, die wir den beiden Reflexen zusprechen mussten.

Sprachlich ist noch zu bemerken, dass es correcter ist, blos von einem Beschattungsreflex nicht, von einem Schattenreflex zu reden, da blos der Eintritt, nicht die Dauer des Beschattens reflexauslösend wirkt.

Die Theorie.

Was wir bis jetzt gethan, war lediglich eine Registrirung der Thatsachen. Wir hatten gefunden, dass für den Eintritt oder Wegfall der Reflexe die Dauer und der Wechsel der vorausgegangenen Belichtungs- resp. Beschattungszeiten ausschlaggebend waren, indem sie hindernd oder begünstigend in den Verlauf der nachfolgenden Reflexe eingriffen. Wir haben daraufhin Curven gezeichnet, die den Einfluss von Licht und Schatten auf die reflexerzeugenden Faktoren darstellten.

An diesem Punkt angelangt, setzen wir mit der Theorie ein, indem wir über das Wesen des erkannten Zusammenhanges etwas Neues aussagen und an Stelle der allgemeinen Bezeichnung wie Zunahme und Abnahme der reflexerzeugenden Faktoren: die Worte Ladung und Entladung setzen. An sich wird durch die neuen Ausdrücke noch keine theoretische Neuerung gebracht, denn man kann anstatt Zunahme von reflexerzeugenden Faktoren ebensogut Ladung mit reflexerzeugenden Faktoren setzen und an Stelle von Abnahme, Entladung der reflexerzeugenden Faktoren sagen. Wir wenden aber, und darin besteht die principielle Neuerung, die Worte Ladung und Entladung nicht in übertragener Bedeutung, sondern im streng physikalischen Sinne an. Dadurch machen wir die Annahme, dass im Schatten und im Licht Energie bald gesammelt bald befreit wird, und erklären diese freiwerdende Energie für die Ursache der Nervenerregung, die dann den weiteren Reflexverlauf einleitet.

Wir lassen dabei die Frage völlig offen, ob bei der Ladung ein Stoff geliefert wird, bei dessen Zersetzung die Nervenenden erregt werden, oder ob Energie in einer anderen Form gespeichert wird, die bei der Entladung frei wird und Nervenerregung hervorruft.

Wir werden aber versuchen, diese beiden Möglichkeiten mit den von uns gefundenen Daten in Einklang zu bringen.

Wir vermögen jedoch schon jetzt die bisher gefundenen Thatsachen von dem neuen Gesichtspunkt aus in einfachere Form zu kleiden.

1. Für den Lichtreflex bedeutet Beschattung — Ladung und Belichtung — Entladung.
2. Für den Beschattungsreflex bedeutet sowohl Belichtung wie Beschattung immer nur Ladung.
3. Die Entladung tritt beim Beschattungsreflex im ersten Moment der Beschattung ein.
4. Entladung und Reflex fallen beim Beschattungsreflex zusammen.
5. Die Entladung tritt beim Lichtreflex während der ganzen Dauer der Belichtung ein.
6. Der Belichtungsreflex fällt immer in die Periode der Entladung hinein.

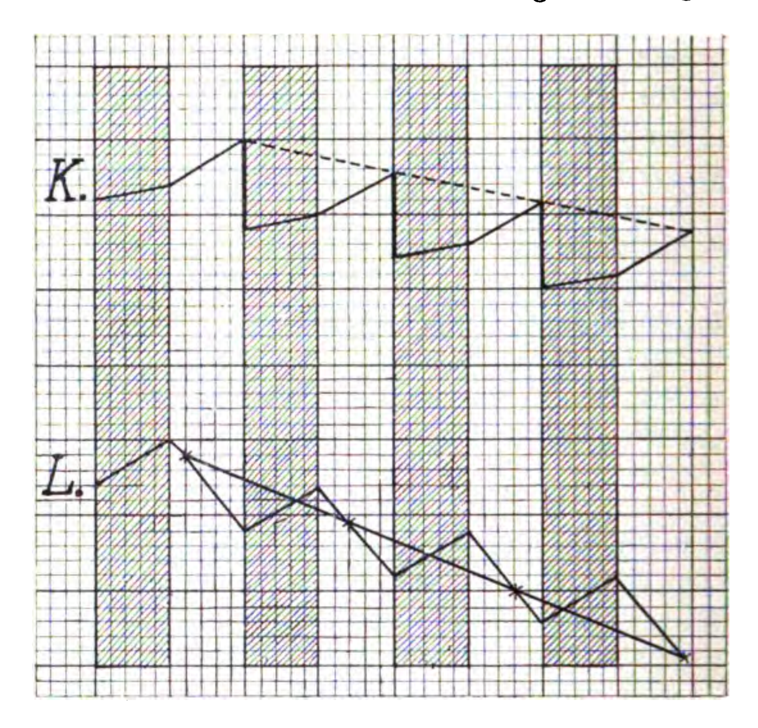
Die Intensitätscurven.

Zum Studium über die Frage, mit welcher Ladungsform wir es in den beiden Reflexen zu thun haben genügt das vorliegende Material noch nicht, doch ist es einer Erweiterung fähig. Bisher haben wir blos festgestellt, ob eine Reaction eintrat oder nicht. Es gibt aber eine ganze Scala von Uebergängen zwischen den beiden Zuständen, die bisher ausser Acht gelassen war.

Es ist von Wichtigkeit, sich graphisch verwerthbare quantitative Daten zu verschaffen über die Reflexgrössen nach vorhergehender Beleuchtung und Beschattung, deren Zeitdauer man methodisch variirt. Die nun folgenden Curven bezwecken, ein Bild der Intensitätsänderung der Reflexe zu geben ohne Rücksichtnahme auf die inneren Vorgänge. Sie haben nichts mit den früher entworfenen Curven der Zu- und Abnahme der reflexerzeugenden Faktoren zu thun, die wir jetzt kurz als Ladungs-, Entladungscurven bezeichnen. Die Intensitätscurven zeigen nichts weiter als den schnelleren oder langsameren Abfall der Reflexintensität bei mehrmals wiederholter Beleuchtung und

Beschattung, wogegen die Ladungs- und Entladungscurven den Gang innerer Vorgänge, wenn auch nur qualitativ wiedergeben, der diesen Abfall zur Folge hat.

Das Verhältniss der beiden Curvenarten wird sofort klar, wenn wir die Intensitätscurven in die Ladungs-Entladungscurven



hineinzeichnen. Das können wir für den Beschattungsreflex ohne Weiteres machen, denn hier fällt der Moment der Entladung mit dem Eintritt des Reflexes zusammen. (Fig. K.) Für den Belichtungsreflex müssen wir erst den Moment des Reflexeintrittes in der Entladungslinie einzeichnen und diese Punkte miteinander verbinden, wie das auf Fig. L geschehen ist.

Das neu eingeführte quantitative Moment bestand in einer Zählung der Stacheln, die sich an der Reflexbewegung betheiligten. Diese Zählung ist in Wahrheit eine Schätzung, die im Moment der Bewegung vorgenommen wird und daher sehr ungenau bleibt. Immerhin lässt sich ein schnelleres oder langsameres Erlöschen der

Reflexe auf diese Weise annähernd richtig darstellen. Der Versuch wurde folgendermaassen angestellt. Ein mit dem Coordinatensystem (das in der Verticalen Zahlen von 1—12 trug, bestimmt zur Zählung der bewegten Hauptstacheln, und das in der Horizontalen die Secundenzahlen trug) versehenes Papier, auf dem die Schatten und Lichtzeiten, wie sie im Versuch aufeinander folgen sollten, markirt waren, lag bereit und wurde vom Beobachter direct mit den entsprechenden Zeichen versehen (×), während ein Assistent die Verdunkelung und Belichtung durch Aufheben und Hinsetzen einer Pappschachtel besorgte, wobei er laut die Secunden zählte. Das Thier befand sich in einem kleinen Becken mit frischem Seewasser und war wie oben angegeben, immobilisirt.

Bevor wir auf die interessante Frage eingehen: Wie verhalten sich die Intensitätscurven der Licht- und Schattenreflexe unter den gleichen Bedingungen? müssen wir noch einen Blick auf das Curvenpaar von Fig. 1 Taf. I. werfen, die beide Intensitätscurven des Lichtreflexes sind. Die Marken (×) geben an wie viel Stacheln sich am Reflex betheiligten und wann der Reflex eintrat. Ferner sind noch Striche über den Marken gezogen, die angeben, wie lange der Reflex in jedem Fall gedauert hat.[1]) Diese Dauer der einzelnen Reflexe gibt eine erwünschte Ergänzung zur Intensitätscurve. Licht und Sehatten wechselten in regelmässigen Intervallen miteinander ab.

Sehr bemerkenswerth ist es, dass der Lichtreflex mit abnehmender Intensität immer später eintritt. Das gibt uns einen sicheren Anhalt, um Entladung und Reflexbeginn in einen greifbaren Zusammenhang zu bringen. Nach der Entladungstheorie wird bei der Entladung Energie frei, die zur Nervenerregung führt. Um den directen Lichtreflex hervorzurufen genügt, wie wir sahen, ein schwacher Reiz nicht. Es ist daher begreiflich, dass, um die nöthige Höhe der Nervenerregung zu erzielen, ein erhebliches Maass an freier Energie aufgewandt werden muss.

1) Wenn die Striche vor den Marken x einsetzen, so bedeutet das, dass vor dem Beginn der allgemeinen Bewegung schon einzelne Stacheln in Bewegung waren.

Diese Energiesumme, die den Reflexeintritt bedingt, wird um so später durch die andauernde Entladung im Lichte erreicht, je mehr derartige Entladungen schon vorangegangen sind.

Dies führt uns zur Vorstellung eines Ladungsvorrathes an Energie von dem während der Entladungen gezehrt wird, und der dadurch allmählich zur Neige geht.

Weiteren Aufschluss über diesen Ladungsvorrath erhalten wir durch den Vergleich der beiden Curven miteinander. Die beiden Curven stammen vom selben Thier und sind gleich nacheinander aufgenommen und zwar die obere zuerst, als das Thier zum ersten Male aus dem Schatten ins volle Sonnenlicht kam. Zwischen dem Ende der ersten und dem Beginn der zweiten Curve befand sich das Thier 10 Minuten lang in tiefem Schatten. Wir sehen, wie viel länger sich die erste Curve auf der Höhe hält und wie viel rascher die zweite abfällt, obgleich die Versuchsbedingungen, denen sie ausgesetzt wurden, in beiden Fällen die gleichen waren. Aber schon der erste Lichtreflex der zweiten Curve zeigte eine geringere Intensität, die sich in der kürzeren Dauer und im späteren Auftreten äussert, wenn auch die Zahl der reagirenden Stacheln gleich gross erschien.

Das Curvenpaar illustrirt unmittelbar den Satz, dass bei gleichem Wechsel von Licht und Schatten die Intensitätscurve anders ausfällt, je nachdem eine lange oder kurze Beschattung voraufgegangen.

Wenn die von aussen zugeführten Einwirkungen die gleichen bleiben und trotzdem der Effect ein anderer wird, so müssen wir nach einer inneren Ursache suchen. Diese innere Ursache können wir auch von aussen beeinflussen, indem wir vor dem Versuch die Beschattungsperiode verlängern. Dadurch wird bewirkt, dass bei der nächsten Belichtung eine grössere Menge an Energie in kürzerer Zeit frei wird (die Reactionen treten nicht blos früher auf, sie sind auch stärker). Also wird während der Beschattung gebundene Energie geliefert und angesammelt, die für die nächste Belichtung zur Entladung bereit liegt.

Wir können diese Erkenntniss im Sinne der Ladungstheorie auch folgendermaassen ausdrücken:

Bei gleicher Lichtmenge (Dauer und Intensität der Belichtung) und gleichem Wechsel von Licht und Schatten ist die Summe der freiwerdenden Entladungsenergie abhängig von einem Ladungsvorrath in der Dunkelheit gesammelter gebundener Energie.

Die Umkehr dieses Satzes, dass:

Bei gleichem Ladungsvorrath die Summe der freiwerdenden Energie abhängig ist von der zugeführten Lichtmenge und dem Wechsel von Licht und Schatten, bedarf keiner nähern Begründung.

Den Ausfall eines Lichtreflexes bestimmen demnach zwei Faktoren: der Ladungsvorrath und die zugeführte Lichtmenge (Dauer und Intensität der Belichtung). Uns interessirt dabei nur der Ladungsvorrath.

Der Ladungsvorrath ist direct abhängig von der Dauer und Tiefe der voraufgegangenen Beschattung. Hieraus dürfen wir nicht ohne Weiteres folgern, dass während der Beschattung nur Ladungsenergie geliefert wird, sondern blos schliessen, dass die Ladungsenergie die gleichzeitig freiwerdende Entladungsenergie überwiegt. In der That handelt es sich in den meisten Fällen nicht um absolute Finsterniss, sondern nur um zerstreutes Licht geringer Intensität. Dass in solchem Licht Entladungsenergie geliefert wird, beweist uns der Fluchtreflex, der auf geringere Lichtwirkung eintritt als der directe Lichtreflex. Daher muss eine dauernde Ladung angenommen werden, von der je nach der Grösse der einwirkenden Lichtmenge ein kleinerer oder grösserer Betrag an Entladung in Abzug gebracht wird. Daher wird die Ladung bald positive, bald negative Werthe geben.

Woraus kann die Ladung dieses Vorrathes bestehen, die dauernd angesammelt, im Sonnenlicht aber rascher verbraucht als gesammelt wird?

Das Einfachste ist es gewiss, einen Stoff als Ladungsmittel anzusprechen. Denn in welch' anderer Form könnte sonst gebundene Energie dauernd vom Körper geliefert werden? Dieser Stoff muss vom Licht zersetzt werden können, und bei seiner Zersetzung entweder direct oder indirect durch seine Zersetzungsproducte die Nerven erregen. Hier liegen die Verhältnisse möglichst einfach, und wir brauchen uns in unseren Annahmen noch

keinen Schritt von der Kühneschen Theorie zu entfernen, die noch immer unwiderlegt für das Wirbelthierauge gilt.

Viel schwieriger liegen die Dinge beim Beschattungsreflex. Nicht allein ist uns der reflexauslösende Faktor ganz dunkel, auch die Energie, die zur Nervenerregung führt, kennen wir nicht. Wir wissen nur, dass zwei Ladungsperioden vorhanden sind, und dass diese Ladung im Schatten langsamer vor sich geht als im Lichte. Warum diese Ladung beim Eintritt der Beschattung plötzlich in Entladung umschlägt, dafür fehlt uns jedes Verständniss. Aus der Ladungstheorie können wir nichts entnehmen, denn sie stellt nur einen Zusammenhang zwischen Entladung und Nervenerregung her; über die Gründe der Entladung sagt sie nichts aus. Diese Gründe waren beim Lichtreflex von selbst gegeben; sie lagen in der chemischen Activität der Lichtstrahlen. Beim Eintritt des Schattens wird aber von aussen dem Thier gar keine Energie zugeführt, im Gegentheil hört die bisher wirksam gewesene Energie einfach auf. Wir sind also, wenn wir den Beschattungsreflex nach Analogie des Belichtungsreflexes behandeln wollen, einfach festgefahren. Von allen bisher wirksamen Faktoren ist keiner mehr stichhaltig und eine andere Analogie gibt es nicht.

Dafür gibt es aber eine Thatsache, die uns einen neuen Weg weist und diesen müssen wir beschreiten. Es ist für alle Seeigel eine feststehende Regel, dass Reflexe auf Belichtung wohl vorkommen ohne Beschattungsreflexe, dass aber der Reflex auf Beschattung niemals ohne Lichtreflex auftritt. (So kennen wir den Fluchtreflex auf Licht bei Sphärechinus und Stronyglocentrotus, deren Stacheln keine Andeutung eines Schattenreflexes zeigen.)

Das weist uns auf die Möglichkeit hin, dass die Energie, die beim Beschattungsreflex frei wird, kein selbständiges Product des Thierkörpers ist, sondern in irgend einer Weise von der beim Lichtreflex auftretenden Energie herstammt. Wenn dies der Fall ist, so müssen die Intensitätscurven des Beschattungsreflexes in irgend einer Form sich abhängig zeigen von den Intensitätscurven des Lichtreflexes, die unter den gleichen Bedingungen aufgenommen wurden.

Ein flüchtiger Blick auf die Figuren 2, 3, 4, 5 Taf. I scheint die Annahme nicht zu bestätigen, die Curven scheinen im Gegentheil ganz incommensurabel. Verfolgen wir jedoch jede einzelne Curve genauer, so wird sich zum Schluss zeigen, dass eine Abhängigkeit der Beschattungscurve von der Belichtungscurve in eclatanter Weise vorhanden ist. Fig. 2 Taf. I, auf der Licht und Schatten alle 5 Secunden miteinander abwechseln, zeigt eine hoch beginnende sehr steil abfallende Curve des Lichtreflexes, der Beschattungsreflex nimmt erheblich langsamer ab. Tritt der Wechsel von Licht und Schatten alle 10 Secunden (Fig. 3) ein, so ist bei beiden der Abfall ein langsamerer, aber der Beschattungsreflex bleibt immer im Vortheil.

Fig. 4 zeigt uns, dass bei ansteigenden Beschattungszeiten der Lichtreflex zunimmt, der Beschattungsreflex auf seiner Höhe bleibt. Dagegen nimmt bei ansteigenden Belichtungszeiten (Fig. 5) die Intensität des Belichtungsreflexes dauernd ab, während der Beschattungsreflex auf seiner Höhe verharrt.

Eine Grundregel lässt sich allen vier Curvenpaaren entnehmen: Wenn der Lichtreflex auf seiner Höhe ist, dann ist unter allen Umständen auch der Beschattungsreflex auf der Höhe. Ist dagegen der Belichtungsreflex niedrig, so kann der darauf folgende Beschattungsreflex hoch oder niedrig sein. In diesem Falle entscheidet die Länge der Belichtungszeit über die Höhe des folgenden Beschattungsreflexes. Man vergleiche hierzu Fig. 2 und 5 miteinander: Bei beiden ist im Verlaufe des Versuches der Lichtreflex bis zum Verschwinden gebracht; in Fig. 2 mit den kurzen Belichtungszeiten fällt auch die Curve der Beschattungsreflexe mit ab; in Fig. 5 dagegen mit den langen Belichtungszeiten bleibt der Beschattungsreflex immer gleich hoch.

Es hat sich demnach die Abhängigkeit des Beschattungsreflexes von zweierlei Faktoren ergeben: 1. von der Höhe des Lichtreflexes und 2. von der Dauer der Belichtung.

Mit Hilfe der Entladungstheorie ist es möglich, aus diesen beiden Bedingungen die in beiden wirksame Ursache herauszuschälen. Sowohl bei einem starken Lichtreflex wie nach einer langen Belichtung ist viel Entladungsenergie frei geworden; und

die Abhängigkeit des Beschattungsreflexes zwar nicht von dem Belichtungsreflex, wohl aber von der Belichtung, lässt sich in folgende einfache Regel zusammenfassen: Je mehr freie Energie in jedem einzelnen Falle bei der Belichtung erzeugt wurde, um so intensiver ist der darauffolgende Beschattungsreflex.

Jetzt wird es plötzlich verständlich, warum für den Beschattungsreflex sowohl Licht als Schatten eine Ladungsperiode bedeuten. Wenn die bei der Belichtung frei gewordene Energie die Ursache des Beschattungsreflexes ist, so bedeutet eine lange Belichtung eine grosse Summe dieser Energie. Anderseits bedeutet eine lange Beschattung einen grossen Ladungsvorrath gebundener Energie, aus dem schon bei kurzer Belichtung grosse Mengen freier Energie abgegeben werden. Es ist eine lange Beschattung mit einer langen darauffolgenden Belichtung das geeignetste Mittel zur Erzeugung grosser Mengen freier Energie und zugleich die beste Vorbedingung für einen intensiven Beschattungsreflex.

Ferner erkennen wir aus den Curven, dass das steile Abfallen der Intensitätscurven für beide Reflexe beim schnellen Wechsel von Licht und Schatten (Fig. 2 u. 3) auf ganz verschiedenen Ursachen beruht. Die Curve des Lichtreflexes fällt schnell ab, nicht weil der Wechsel von Licht und Schatten sie besonders beeinträchtige, im Gegentheil verbraucht sich die Ladungsenergie in diesem Falle langsamer als bei andauernder Belichtung. Der Grund des steilen Abfalls ist ein rein äusserlicher, der Lichtreflex, der immer später eintritt je mehr von Ladungsvorrath verbraucht ist, kann nicht mehr erscheinen, wenn ihm durch die Beschattung die nöthige Zeit zu seiner Entstehung immer wieder abgeschnitten wird. Man schneide auf Fig. 1 Taf. I die Entwickelung des Lichtreflexes immer nach 5 Secunden ab anstatt nach 15, und man überzeugt sich, dass nur der erste Reflex voll sichtbar sein wird und die ersten Anfänge der beiden nächsten. Die Intensitätscurve die man dabei erhält, ist mit Fig. 2 identisch, wenn man den Energieverlust durch die weiteren 10 Secunden in Abrechnung bringt. Ganz anders liegen die Dinge für den Beschattungsreflex. Hier ist keine Rede davon, dass dem Reflex nicht die nöthige Zeit zur Entwickelung gegönnt wird, denn der

Reflex tritt immer im ersten Moment der Beschattung auf oder gar nicht. Für ihn ist der schnelle Wechsel von Licht und Schatten der wahre Grund seiner Vernichtung. Die Entladung tritt mit dem Reflex zusammen im ersten Momente der Beschattung explosionsartig ein. Ist für diesen Moment nicht die genügende Menge freier Energie durch die vorhergehende Belichtung geliefert worden, so fällt der Reflex aus. Nach einer längeren Beschattung ist so viel Ladungsvorrath vorhanden, dass die ersten 3—4 kurzen Belichtungen noch genügend viel freie Energie erzeugen können. Dann geht aber auch der Ladungsvorrath zur Neige, so dass die kurze Belichtungszeit zur Erzeugung der nöthigen freien Energie nicht mehr genügt. Und bei fortgesetztem Tetanisiren wird schliesslich der ganze Vorrath erschöpft, so dass es dann einer langen Pause bedarf, um die nöthige freie Energie zu liefern. Diese Pause muss entweder in einer langen Belichtung, welche direct freie Energie liefert, oder in einer längeren Beschattung bestehen, aus der dann ein neuer Ladungsvorrath hervorgeht, der schon bei einer kurzen Belichtung das nöthige Material an freier Energie für den Beschattungsreflex liefert.

So fügen sich die aus der Beobachtung gewonnenen Thatsachen ohne Zwang aneinander, wenn man die Reihe der Erscheinungen von dem Standpunkt aus betrachtet, dass sowohl Licht wie Schattenreflex ihre Entstehung der im Licht frei werdenden Energie verdanken. Die Wege aber, die eingeschlagen werden, um diese Energie den beiden Reflexen dienstbar zu machen, sind sehr verschieden. Für den Lichtreflex durften wir annehmen, dass die frei werdende Energie direct auf die Nervenendigung einwirke und in ihnen eine Erregung auslöse. Die nach erfolgter Reaction bei fortgesetzter Belichtung frei werdende Energie ging dem Lichtreflex verloren, so dass dieser unter Umständen bei der nächsten Belichtung ausblieb, weil bereits zu viel freie Energie verausgabt war. Anders der Beschattungsreflex. Hier kommt immer die gesammte frei gewordene Energie in der nach längerer Belichtung erhöhten Intensität des Reflexes zur Erscheinung. Das beweist unzweideutig, dass die freie Energie zur Erzeugung des Beschattungsreflexes nochmals gesammelt wird und stets zur Entladung bereit

liegt. Anders können wir uns auch nicht das explosionsartige Auftreten des Beschattungsreflexes erklären, das sich so sehr von dem oft verzögerten Eintritt des Lichtreflexes unterscheidet.

Eine Ansammlung der freigewordenen Energie findet also sicher statt, nur fragt sich wo? Bevor wir uns auf diese topographische Frage einlassen, müssen wir uns vergegenwärtigen, welche Energie gesammelt werden kann. Zwei Möglichkeiten liegen vor, entweder wird die freigewordene Energie direct wieder gesammelt und wirkt beim Freiwerden auf die Nerven, die dem Beschattungsreflex dienen, oder die Nervenerregung wird gesammelt, die durch die freigewordene Energie erzeugt wurde. Diese Frage kann durch Auffindung des Ortes, an dem die Sammlung stattfindet entschieden werden, denn wenn die Ansammlung nicht an der Oberfläche des Thierkörpers geschieht, sondern im Innern des Thieres, dann wird sicher die Nervenerregung gesammelt, denn in anderer Form kann freie Energie überhaupt nicht physiologisch transportirt werden.

So führt uns das Studium der Intensitätscurven wiederum zur Anatomie zurück.

Der Mechanismus der Reflexe.

Es wurde bereits ausgeführt, dass der Vorrath gebundener Energie, aus dem durch Belichtung freie Energie erzeugt wird, aller Wahrscheinlichkeit nach ein Stoff sei, der ununterbrochen von den Geweben geliefert und an den Endigungen der receptorischen Fasern angehäuft wird. Nun habe ich anderen Orts[1]) einen Stoff beschrieben, der durch Alkohol extrahirt wird, purpurfarben aussieht und in der Sonne schnell bleicht. Er findet sich auch in allen tropischen Seeigeln in sehr variabler Menge, die vom Gesundheitszustande des Thieres abhängt; nur bleicht er in der Tropensonne ungefähr 6mal so schnell wie in Neapel. Die Analogie zum Sehpurpur unseres Auges liegt sehr nahe; nur ist die Frage noch offen, ob das Bleichen selbst oder die Bleichungsproducte die Nerven reizen. Jedenfalls ist hier ein Hinweis dafür

1) Der Schatten als Reiz für Centrostephanus. Diese Zeitschrift 1897, Bd. 34.

vorhanden, wie aus dem unwirksamen Reiz der Aetherwellen ein wirksamer Nervenreiz entsteht.

Dieser Nervenreiz löst die schwache Form des Reflexes aus, denn die Stacheln bewegen sich bei Lupenbelichtung nach dem Reizort zu. Er wirkt auch sonst gleich dem mechanischen Reiz. Er löst eine Röhrchenwanderung zum Reizorte aus wie der mechanische Reiz[1]), er löst eine Fluchtbewegung aus, wenn er stärker wird, genau wie dieser, so dass von einer Differenzirung der durch die beiden Reize ausgelösten Nervenerregungen nicht die Rede sein kann. Um das Tageslicht in einen Nervenreiz zu verwandeln, dazu bedarf es besonderer Vorrichtungen. Ist durch den Reiz die Erregung im Nerven erzeugt worden, so läuft sie im Nervennetz und Radialnerven in genau der gleichen Weise ab, mag sie einer Belichtung oder einer mechanischen Berührung entstammen. Die Nervenerregung wechselt nur mit der Intensität der Reize. Ein Ursprungszeugniss, das ihre Qualität festlegt, trägt sie nicht bei sich, wie das nach der Wundt'schen Theorie verlangt werden müsste.

Es fügt sich demnach der Lichtreflex ohne Schwierigkeit in das von mir entworfene Schema[1]) der Nervenverknüpfung ein.

Viel verwickelter ist die Aufgabe, den Beschattungsreflex in die Reihe der übrigen Reflexe einzugliedern, doch haben wir bereits so viel Daten über ihn gesammelt, dass die Hauptschwierigkeiten aus dem Wege geräumt sind. Wir wissen viererlei vom Beschattungsreflex: 1. wird er wie der Lichtreflex von der während der Belichtung frei werdenden Energie hervorgerufen; 2. verlangt er einen besonderen Sammelapparat, in dem entweder die im Licht frei gewordene Energie direct oder die von ihr ausgelöste Nervenerregung gesammelt wird, 3. wissen wir, dass im Gegensatz zum Lichtreflex der Radialnerv den Beschattungsreflex vermittelt, und 4. weist die Entstehung des Reflexes innerhalb derselben Gattung (Cidariden) darauf hin, dass das Sammeln der Energie in einer Ausnützung bereits vorhandener Einrichtungen besteht.

---

1) Physiologie des Seeigelstachels.

Der fast selbstverständliche Schluss hieraus sagt, dass der Sammelapparat im Radialnerven liegt. Damit ist denn auch die Frage nach der gesammelten Energie entschieden; im Radialnerven kann nur Nervenerregung gesammelt werden. Wir sind aber in der Lage, noch Genaueres über den Sammelapparat auszusagen. Im Radialnerven kennen wir ausser den Nervenfasern, die in ihm entlang ziehen noch bipolare Ganglienzellen, die ich als Tonuscentren angesprochen habe. Diese Tonuscentren hatten die Aufgabe, den Tonus in den Centren der äusseren Körperbedeckung dauernd auszugleichen. Sie besitzen die Fähigkeit, bei gänzlich geschwundenem Tonus in den Reflexcentren der Muskeln den Muskeltonus allein aufrecht zu erhalten. Andererseits erschöpft sich der Tonus auf der Aussenseite vollkommen, wenn man durch Kohlensäuredurchspülung den Tonus der Radialnervencentren lahm legt.

In diesen Tonuscentren sehe ich den Sammelapparat der Nervenerregung für den Beschattungsreflex und stelle mir demgemäss den Ablauf des Reflexes folgendermaassen vor: Die Endigungen der receptorischen Fasern sind von lichtempfindlichem Purpur umgeben. Auf ihn wirken die Lichtstrahlen und bei seiner Zersetzung werden die Nervenendigungen gereizt. Nun läuft die Erregung, die sich von nun ab nicht mehr von anders erzeugten Erregungen unterscheidet, in den Nerven entlang und tritt in die Hautnervennetze ein. Hier löst sie, wenn sie kräftig genug ist, in den nächstliegenden Reflexcentren der Stacheln einen Reflex aus, der die Stacheln dem Reizort zuführt. Weiter tritt die Erregung in die Ausläufer des Radialnerven ein und dringt, ihnen entlang laufend, ins Innere des Körpers ein. Durch die Seitenäste gelangt sie schliesslich in den Radialnerv selbst, der dann die Erregung allseitig weiter verbreitet und ihr so die Möglichkeit verschafft, wiederum an die Aussenfläche zu kommen und in alle eingeklinkten Reflexcentren einzudringen, die nach dem Reizort zuschauen. Hier wird überall Muskelbewegung ausgelöst und der Fluchtreflex tritt ein.

Beim Passiren des Radialnerven erhöht die Erregung den Tonus in den bipolaren Zellen und zwar mit steigender Intensität

in steigender Anzahl. So lange die Erregung den Radialnerven durchläuft, so lange findet auch eine dauernde Ladung der Tonuscentren statt. Im Moment, wo aussen das Licht abgeschnitten wird und mit der Purpurzersetzung auch die Erregung aufhört, geben die Tonuscentren ihre Ladung in Form von Erregung wieder den Nerven ab, denen sie beigeschaltet sind und nun durchläuft die Erregung den gleichen Weg in umgekehrter Richtung nach ihrer Ursprungstätte zurück, tritt ins Hautnervennetz ein und löst in den Reflexcentren der Stacheln wiederum eine Bewegung aus, die der zuerst ausgelösten gleichen muss, da sie an den gleichen Orten anpackt wie früher.

Durch die Annahme, dass der Sammelapparat in den Tonuscentren liegt, haben wir Mehreres gewonnen. Einmal fügt sich nun auch der Beschattungsreflex in das bekannte Bild ohne allzu grossen Zwang ein. Was aber ebenso wichtig ist, wir haben eine Schwierigkeit spielend überwunden, an die wir bis jetzt nicht heranzugehen wagten.

Die grosse Schwierigkeit lag im auslösenden Moment des Beschattungsreflexes. Bisher war es vollkommen unbegreiflich, wie das Aufhören einer Reizung als Reiz wirken könne. Es fehlte auch jede Analogie dafür, denn keiner der übrigen Reize zeigt ein ähnliches Verhalten. Jetzt sind wir durch den Gang der Untersuchung auf einen Apparat gestossen, der sich analog einem Gummiballon verhält: so lange man hineinbläst, dehnt er sich blos aus, wirkt aber sonst nicht auf seine Umgebung ein. Im Moment, in den man ihm vom Munde entfernt, schiesst die Luft aus ihm heraus. Dabei ist es ganz gleichgültig, ob die Luft allmählich oder schnell in ihn hineingeblasen wurde, immer erfolgt die Entladung mit Plötzlichkeit. Der Sammelapparat der Tonuscentren genügt vollauf zur Erklärung des Beschattungsreflexes. Nur werden wir, wenn wir uns ganz correct ausdrücken wollen, nicht von einem Beschattungsreflex, sondern von einem Entlichtungsreflex reden dürfen, denn durch die Beschattung wird kein neues Moment eingeführt, das Aufhören der Belichtung löst allein den Reflex aus.

Schluss.

Es ist nicht zu leugnen, dass durch Deutung der Thatsachen im Sinne, wie es oben geschehen, ein anschauliches Bild vom Ablauf der beiden Reflexe entworfen werden kann.

Eine solche Deutung bleibt je nach der Sprödigkeit des vorliegenden Materials immer mehr oder weniger problematisch. Deshalb muss man genau zusehen, ob man sich keine Willkürlichkeiten hat zu Schulden kommen lassen und unbeweisbare Annahmen gemacht hat.

Weiter schliesst jede Zusammenfassung von Thatsachen unter einem neuen Gesichtspunkte immer gewisse Schlussfolgerungen in sich ein, die erst den wahren Prüfstein für die Zulässigkeit der gemachten Annahmen bilden.

Nach beiden Richtungen hin ist auch vorliegende Zusammenstellung zu beurtheilen.

Von allen Voraussetzungen ist nur eine so gewichtiger Natur, dass sie besondere Beachtung verdient, das ist die Annahme eines Sammelapparates für den Tonus. Unsere Begriffe über den Tonus sind noch so wenig feststehend, dass eine jede neue Annahme wie ein Wagniss erscheint. Ich habe den Tonus definirt als denjenigen Theil der Lebensintensität der einzelnen Zelle, der nicht zum Weiterführen des Lebens der Einzelzelle dient, sondern dem Gesammtorganismus zur Verfügung steht. Es stellt sich der Tonus als eine Energieform dar, die, durch Nerven übertragbar, immer vom Orte höheren Tonus zum Orte niederen Tonus abfliesst.

So liegt es schon in den Grundbegriffen über den Tonus beschlossen, dass es Orte geben muss, in denen der Tonus anderen Orten gegenüber angesammelt erscheint. Wenn diese Eigenschaft für einen speciellen Fall ausgebildet wird, so führt das von selbst zur Bildung von Sammelapparaten. Daher ist die Annahme von Sammelapparaten für den Tonus durchaus nicht als unbegründet zurückzuweisen, entspricht im Gegentheil der Gesammtauffassung, die wir über den Tonus haben. Die Form, in welcher der Tonus im vorliegenden Fall geleitet wird, ist die Erregung. Näheres wissen

wir hierüber nicht, doch werden wir sie uns in Gestalt einer flachen Schwankungswelle vorstellen dürfen.

Nach dieser Richtung haben wir uns demnach nichts vorzuwerfen. Ernster steht es mit der Frage nach den nothwendigen Schlussfolgerungen.

Jede neuentwickelte Theorie über elementare Vorgänge tritt als solche mit der Prätension auf, fundamentale Bedeutung zu erlangen. Dafür darf man von ihr auch starke Schultern verlangen, um ein ganzes Gebäude von Thatsachen zu tragen und darf sich nicht damit zufrieden geben, dass sie den augenblicklichen Bedürfnissen der vorliegenden Versuchsergebnisse genügt.

Wenn wir auf die Frage nach der Reizung durch Schatten für die Seeigel die richtige Lösung gefunden haben, so muss diese auch für das menschliche Auge maassgebend sein. Es ist dermaassen unwahrscheinlich, dass die Organisation des Thierkörpers in so elementaren Dingen verschiedenen Principien folge, dass wir die Entscheidung über die Richtigkeit unserer Theorie abhängig machen müssen von der Zulässigkeit dieser Folgerungen.

Diese Folgerungen hier näher zu entwickeln, ist nicht meine Aufgabe. Es sei nur darauf hingewiesen, wie einfach sich der Unterschied von Nichtsehen und Schwarzsehen aus dem Obigen ableiten lässt.

So besitzt die Theorie der Schattenreizung für's Erste nur den Werth einer vorläufigen Lösung, über deren Richtigkeit erst in der Zukunft entschieden werden wird. Immerhin besitzt sie genügend heuristische Momente, um sich neben vielen anderen Theorien sehen zu lassen.

Tafelerklärung.

Fig. 1. Zwei Intensitätscuren des Belichtungsreflexes. Die obere beginnt mit dem Moment, da das Thier zum ersten Mal der vollen Sonne ausgesetzt wurde. Zwischen dem Schluss der ersten und dem Beginn der unteren Curve befand sich das Thier 10 Minuten lang im Dunkeln. Die Striche über den Marken (×) bedeuten die Reflexdauer. Die Beschattungsreflexe blieben unbeachtet.

Fig. 2—5. Intensitätscurven des Belichtungsreflexes mit dem dazu gehörigen Beschattungsreflexe. In Fig. 2 ist die Verschiebung des Belichtungsreflexes unbeachtet geblieben.

Die ausgezogenen Linien beziehen sich auf den Belichtungsreflex, die gestrichelten auf den Beschattungsreflex.

Ueber die Vorgänge am begrenzten Ideal-Kernleiter.

Eine theoretische Studie

von

Max Cremer.

(Aus dem physiologischen Institut zu München.)

Die einfachsten Verhältnisse für die Erscheinungen am Kernleiter ergeben sich unzweifelhaft bei der Verwendung unendlich langer Kernleiter, d. h. ins Praktische übersetzt, bei der Verwendung von so langen Kernleitern, dass eine weitere Verlängerung die zur Beobachtung gelangenden Erscheinungen nicht mehr beeinflusst. Mit solchen Kernleitern ist aber bisher kaum operirt worden, sondern man hat sich meistens mit recht kurzen begnügt.

Ich will im Folgenden für einen besondern einfachen Fall die Gleichungen für den begrenzten Kernleiter entwickeln. Im Grunde sind diejenigen, von denen ich ausgehe, im Gebiete der Wärme und des Kabels bekannt. Doch ziehe ich einige Folgerungen, die in dieser Form meines Wissens noch nicht gezogen worden sind. Mit Rücksicht auf einen Theil meiner Leser glaube ich die Ableitung möglichst ab ovo gestalten zu sollen.

Bei dem gewöhnlich benützten Platindrahtkernleiter besteht, wie Hoorweg zuerst angegeben, eine Analogie mit dem Kabel[1]). Indessen ist, wenn man nur diejenigen Drahtdicken ins Auge

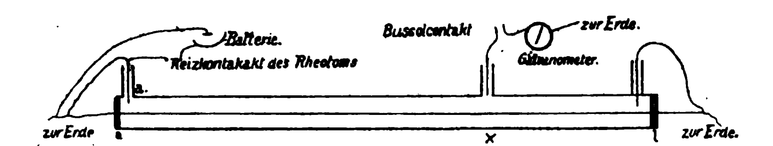
1) Kerndraht, Kernhülle und Kabeldraht sind dabei insofern analog, als das Potential in ihnen in erster Annäherung dieselbe Gleichung befolgt die condensatorische Ladung der polarisatorischen entspricht etc.

fasst, mit denen bisher Versuche angestellt wurden, nicht so sehr der Kerndraht dem Kabeldraht, sondern vielmehr die Hülle dem Kabeldraht analog, während der Kernleiterdraht eher dem Meere entspricht, indem das Potential in beiden ohne sonderlichen Fehler gleich Null gesetzt werden darf. Ein sehr dünner Platindraht dagegen, der auf eine kleine Strecke durchs Meer gespannt wäre, würde die weitgehendste Analogie mit dem Kabel darbieten. Hier wäre Kerndraht mit Kabeldraht identisch. Es wäre nicht uninteressant, solche Versuche direkt anzustellen. Man kann dasselbe aber auch erreichen, wenn man einen solchen Draht etwa durch ein Bassin von amalgamirtem Zinkblech hindurchleitet, das Zink mit der Erde verbindet, den Draht aber natürlich vor Berührungen mit dem Zink schützt. Dann darf man das Potential in der Zinklösung als annähernd constant ansehen.

Verbindet man jetzt das eine Ende des Drahtes mit einer Batterie, deren anderes Ende ebenso wie das andere Ende des Zinkdrahtes passend zur Erde abgeleitet ist, so wird der Strom das »Kabel« in der üblichen Weise »polarisatorisch« laden und am andern Ende »verzögert« anlangen.

Ich will die Analogie nicht weiter ausführen, sondern mich wieder dem gewöhnlichen Kernleiter mit dickem Draht zuwenden und nun an ihm denjenigen Versuch anstellen, den Stokes und Thomson für das Kabel discutirt haben. Sie untersuchten den Fall, dass das eine Ende des Kabels ständig zur Erde abgeleitet würde, während das andere kurze Zeit mit einer Batterie verbunden wurde und dann ebenfalls zur Erde abgeleitet wurde. Wir wollen diesen Versuch am Kernleiter nachahmen: $a\,b$ sei ein Kernleiter mit metallischem Kern von der Länge l. Wir verbinden zunächst den Kerndraht beiderseits mit einer guten Erdleitung, dann verbinden wir auch die Hülle an den Punkten a und b durch unpolarisirbare Elektroden, die passend compensirt sind, in ihrer elektromotorischen Wirksamkeit mit dem Draht und durch ihn mit der Erde. Die Elektrode a verbinden wir dann noch durch Vermittlung des Reizcontactes des Rheotoms periodisch mit einer Batterie, deren anderer Pol ebenfalls zur Erde abgeleitet ist. Beim Schluss des Reizcontactes wird dann

natürlich ein Theilstrom sich durch den Kerndraht abgleichen und ihn laden (polarisatorisch).[1]) Irgend ein anderer Punkt x der Hülle werde ebenfalls periodisch durch den Bussolcontact des Rheotoms mit einem Galvanometer und der Erde verbunden. Der Strom resp. das Potential in x werde aber ausschliesslich durch Compensation gemessen, so dass die Vorgänge selbst in der Hülle nicht merklich durch den Galvanometerstrom beeinflusst werden. Wir wollen nun ferner noch die vereinfachende Voraussetzung machen, dass zwischen zwei Reizen alle Polarisationen auf Null absinken können bis auf zu vernachlässigende Reste. Endlich gelte die einfache Wärmegleichung für den in Rede stehenden Kernleiter exact. Die Anordnung erhellt aus folgendem Schema:



Wie man leicht erkennt, wird bei dieser Anordnung, die, was die Zuleitung angeht, schon mit einer von Hermann und Samway's benützten übereinstimmt, nur eine Polarisation von einerlei Vorzeichen auf dem Kerndrahte erzeugt. Sie hat daher einen gewissen theoretischen Werth. Das wirksame Potential des freien Endes der Batterie sei V, die Richtung der wachsenden x werde von a bis b gezählt, c^2 sei wie sonst die für den Kernleiter charakteristische Constante. Dann ist unser Problem charakterisirt durch Folgendes:

Die Function v, Potential an einer beliebigen Stelle der Hülle zu einer beliebigen Zeit nach dem Beginn des Reizes muss

1. der Wärmegleichung genügen:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = c^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2};$$

---

1) Richtiger wäre die Wegräumung einer Nebenschliessung.

2. die Nebenbedingungen befriedigen:

1. $v = 0$ für a) $t = \infty$ und b) $t = 0$ wenn $x > 0$;
2. $v = V$ für $x = 0$ und $t < \tau$;
3. $v = 0$ für $x = l$;
4. $v = 0$ für $x = 0$ und $t > \tau$.

Die beiden letzten Bedingungen sind durch die Ableitung mit dem Erdboden auferlegt. Dieselben werden im praktischen Experiment nur angenähert erfüllt sein.

Dasselbe kann etwa durch folgende Einrichtung erreicht werden:

Man nehme einen doppelt so langen Kernleiter indem man den vorhergehenden spiegelbildlich über a hinaus bis b' verlängert, zähle x wie bisher von a bis b, bringe aber in a eine »bipolare« Zuleitung an, b und b' seien unter sich verbunden durch einen Draht mit verschwindendem Widerstand (und ev. mit der Erde).

Ist nun kein Unterschied zwischen Cat- und Anelektrotonus [1]), so muss b und b' stets das Potential 0 haben, da die dort entstehenden, genau entgegengesetzten Potentiale sich durch den Draht ausgleichen. Ferner hat die Mitte der bipolaren Zuleitung bei a stets das Potential Null als Indifferenzpunkt; ein sehr nahe bei a gelegener Punkt hat während der Reizzeit das Potential V etc. Am zweckmässigsten vielleicht würden die obigen Bedingungen durch einen ringförmigen Kernleiter erfüllt, indem dann b mit b' zusammenfiele. Ringförmige Kernleiter sind bisher überhaupt meines Wissens noch nicht verwendet worden. Sie haben, wie man an diesem Beispiele sieht, ihre besonderen Vorzüge.

Hierzu möchte ich mir noch eine Bemerkung, die Nomenclatur betreffend, gestatten. Ich möchte nämlich vorschlagen, einen Kernleiter von den Eigenschaften, wie wir ihn hier voraussetzen, einen idealen Kernleiter oder noch kürzer Idealkernleiter zu nennen. Die Einführung dieses Begriffes scheint mir denselben Werth für dieses beschränkte Gebiet zu haben wie der eines idealen Gases für die Gastheorie. Strenger wäre er Idealkernleiter ohne Depolarisation zu nennen. Dementsprechend würde ich

---

1) Die Uebertragung dieses Ausdruckes auf den Kernleiter ist wohl kaum Missdeutungen fähig.

unter einem Idealkernleiter mit Depolarisation einen solchen Kernleiter verstehen, der die Gleichung befolgt:

$$\frac{\partial z}{\partial t} = c^2 \frac{\partial^2 z}{\partial t^2} - h z,$$

wo c^2 und h Constanten sind. In Wirklichkeit gibt es natürlich ebensowenig einen idealen Kernleiter wie es ein ideales Gas gibt. Es nähern sich aber die gebräuchlichen Platindrahtkernleiter dem Idealkernleiter mit stetig abnehmender Polarisation, ähnlich wie ein beliebiges Gas dem Idealzustand bei steigender Verdünnung.

Für grössere Werthe der Polarisation, die aber von dem Stadium der Gasentwickelung hinreichend entfernt bleiben, dürfte es genügen c^2 und h als relativ einfache Functionen von z, d. h. der Polarisation zu betrachten.

Das obige Problem lösen wir nun mit Hilfe folgenden Kunstgriffes. Anstatt die Verbindung der Batterie nach der Zeit τ mit dem Kernleiter aufzuheben, würde man offenbar dasselbe erreichen, wenn man nach der Zeit τ eine zweite ebenso starke Batterie mit umgekehrten Polen im übrigen in gleicher Weise mit dem Kernleiter in Verbindung setzte. Kenne ich nun die Aenderung des Potentials für jedes x und jedes t, im Falle eine Batterie dauernd in Verbindung mit dem Kernleiter gehalten wird, und sei dieselbe $= f(x\,t)$ so ist offenbar die von uns gesuchte Function $v = f(x\,t) - f(x\,[t-\tau])$ für alle $t > \tau$ und $v = f(x\,t)$ für alle $t < \tau$. Die Function f hat also folgende einfachere Bedingungen zu erfüllen. Sie muss:

1. die Wärmegleichung erfüllen:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = c^2 \frac{\partial^2 f}{\partial x^2};$$

2. den folgenden Nebenbedingungen gerecht werden:

$f = 0$ für $t = 0$ und x grösser Null;

$f = 0$ für $x = l$ für alle t;

$f = V$ für $x = 0$ und beliebige t.

Es ist nicht schwer, den Werth der Function f nach unendlich langer Zeit anzugeben. Da dann alle Aenderung von f aufgehört hat, so ist:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = 0 = c^2 \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}; \; f = C_1 + C_2 x.$$

Die Constanten bestimmen sich leicht aus den Nebenbedingungen.

Man hat nämlich:

$$\text{für } x = 0;\ V = C_1;$$

$$\text{für } x = l;\ 0 = C_1 + C_2\, l \ \text{ also } \ C_2 = -\frac{C_1}{l};$$

somit:

$$f(x\,\infty) = V\left(1 - \frac{x}{l}\right).$$

Wir suchen nun einen Function $f_1(x\,t)$, so dass ist:

$$f(x\,t) = f(x\,\infty) + f_1(x\,t).$$

Die Function f_1 hat jetzt folgende Bedingungen zu erfüllen:

1. Sie muss die Wärmegleichung erfüllen $\frac{\partial f_1}{\partial t} = c^2 \frac{\partial^2 f_1}{\partial x^2}$;
2. sie muss verschwinden, wenn $t = \infty$, da in diesem Falle ja das erste Glied von f allein die richtige Lösung darstellt;
3. sie muss verschwinden für $x = 0$ und $x = l$ aus demselben Grunde;
4. für $t = 0$ und $0 < x < l$ muss sie das erste Glied in f gerade aufheben.

Um diese Function zu finden, gehen wir von particulären Integralen aus, von denen jedes für sich die ersten drei Bedingungen erfüllt.

Eine solche particuläre Lösung ist:

$$L = A_m \sin m\pi \frac{x}{l}\, e^{-\frac{m^2 \pi^2 c^2}{l^2} t}$$

Man überzeugt sich leicht durch Einsetzen, dass sie die obige Gleichung befriedigt.

Man hat nämlich:

$$\frac{\partial L}{\partial t} = -\frac{m^2 \pi^2 c^2}{l^2} A_m \sin m\pi \frac{x}{l} \cdot e^{-\frac{m^2 \pi^2 c^2}{l^2} t}$$

$$c^2 \frac{\partial L}{\partial x} = c^2 \frac{m\pi}{l} A_m \operatorname{cosin} m\pi \frac{x}{l} \cdot e^{-\frac{m^2 \pi^2 c^2}{l^2} t}$$

$$c^2 \frac{\partial^2 L}{\partial x^2} = -c^2 \frac{m^2 \pi^2}{l^2} A_m \sin m\pi \frac{x}{l}\, e^{-\frac{m^2 \pi^2 c^2}{l^2} t}$$

Ausserdem sind die Bedingungen 2 und 3 erfüllt.

Für $t = \infty$ wird $e^{-\frac{m^2 \pi^2 c^2}{l^2} t} = 0$ und damit $L = 0$ für $x = 0$ und $x = l$ wird $\sin m \pi \frac{x}{l} = 0$ und ebenfalls $L = 0$ falls m eine beliebige ganze Zahl ist.

Der Coefficient $A m$ bleibt bis jetzt vollständig willkürlich. Es genügt nun den Bedingungen 1—3 auch der Ausdruck:

$$\Sigma L = \sum_{m=1}^{m=\infty} A_m \sin m \pi \frac{x}{l} e^{-\frac{m^2 \pi^2 c^2}{l^2} t}$$

Damit nun endlich noch die Bedingung 4 erfüllt wird, müssen die Coefficienten A so bestimmt werden, dass der letztgenannte Ausdruck:

$$\Sigma L = - V\left(1 - \frac{x}{l}\right) = V\left(\frac{x}{l} - 1\right) \text{ für } t = 0.$$

In diesem Falle werden die Exponentialglieder alle gleich 1 und man hat zur Bestimmung der Coefficienten den Ansatz:

$$V\left(\frac{x}{l} - 1\right) = \sum_{m=1}^{m=\infty} A_m \sin m \pi \frac{x}{l}.$$

Die weitere Bestimmung geschieht nun so, dass weiterhin auf beiden Seiten mit demjenigen Ausdruck multiplicirt wird, mit dem der zu bestimmende Coefficient schon multiplicirt ist, dann wird beiderseits zwischen den Grenzen 0 und l integrirt.

Man erhält:

$$\int_0^l V\left(\frac{x}{l} - 1\right) \sin m \pi \frac{x}{l} dx = \sum_{n=1}^{n=\infty} A_n \cdot \sin n \pi \frac{x}{l} \sin m \pi \frac{x}{l} d x.$$

Rechts verschwinden nun alle Glieder mit Ausnahme desjenigen, welches A_m enthält. Für ein beliebiges Glied G_n, wobei n von m verschieden ist, erhält man nämlich:

$$G_n = A_n \int_0^l \sin n \pi \frac{x}{l} \sin m \pi \frac{x}{l} d x.$$

Zur Auswerthung des Integrals verwandelt man zunächst das Product der Sinus in die Differenz zweier Cosinus nach dem Schema:

$$\sin \alpha \cdot \sin \beta = \frac{1}{2} (\cos [\alpha - \beta] - \cos [\alpha + \beta]).$$

Man erhält:

$$G_n = \frac{A_n}{2} \int_0^l \cos (n - m) \pi \frac{x}{l} - \cos (n + m) \pi \frac{x}{l} \, d x$$

$$= \frac{A_n}{2} \left[\frac{l}{(n - m) \pi} \sin (n - m) \pi \frac{x}{l} - \frac{l}{(n + m) \pi} \sin (n + m) \pi \frac{x}{l} \right]_0^l$$

$$= \frac{A_n}{2} \left[\frac{l}{(n - m) \pi} \sin (n - m) \pi - \frac{l}{(n + m) \pi} \sin (n + m) \pi \right]$$

Da n und m beide ganze Zahlen sind, so ist sowohl $\sin (n - m) \pi$ als $\sin (n + m) \pi = 0$.

Bei $n = m$ verschwindet das zweite Glied, das erste wird $\frac{0}{0}$. Man differirt daher Zähler und Nenner nach n und erhält:

$$G_m = \frac{A_m}{2} \, l \, \frac{\pi \cos 0}{\pi} = A \, m \, \frac{l}{2}.$$

Demnach ist:

$$A_m = \frac{2}{l} \int_0^l V \left(\frac{x}{l} - 1 \right) \sin m \pi \frac{x}{l} \, d x$$

$$= \frac{2 V}{l^2} \int_0^l x \sin m \frac{\pi x}{l} \, d x - \frac{2 V}{l} \int_0^l \sin m \pi \frac{x}{l} \, d x$$

$$= \frac{2 V}{l^2} \int_0^l x \sin m \frac{\pi x}{l} \, d x + \frac{2 V l}{l m \pi} (\cos m \pi - 1).$$

Das Integral integriren wir nach Theilen:

$$\int_0^l x \sin m \pi \frac{x}{l} \, d x = - \left[\frac{x l}{m \pi} \cos \frac{m \pi x}{l} \right]_0^l$$

$$+ \frac{l}{m \pi} \int_0^l \cos \frac{m \pi x}{l} \, d x = - \frac{l^2}{m \pi} \cos m \pi.$$

Demnach:

$$A_m = \frac{2 V}{m \pi} [- \cos m \pi + \cos m \pi - 1]$$

$$A_m = - \frac{2 V}{m \pi}.$$

Daher:

$$f = V\left(1 - \frac{x}{l}\right) - \frac{2\,V}{\pi}\left[\sin\frac{\pi\,x}{l}\,e^{-\frac{\pi^2 c_2}{l^2}t}\right.$$

$$\left. + \frac{1}{2}\sin\frac{2\,\pi\,x}{l}\left(l^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}t}\right)^4 + \frac{1}{3}\sin\frac{3\,\pi\,x}{l}\left(e^{-\frac{\pi_2 c^2 t}{l^2}}\right)^9 + \ldots\right].$$

Dieser Ausdruck gibt also die Aenderung des Potentials mit der Zeit, wenn die Elektrode a in dauerndem Contact mit der Batterie gelassen wird. In dem Versuch, den wir construirten, wird dadurch die Aenderung des Potentials in der Zeit τ dargestellt. Die Aenderung des Potentials nach der Zeit τ ist demnach:

$$v = \frac{2\,V}{\pi}\left[\sin\frac{\pi\,x}{l}\left(e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}(t-\tau)} - e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}t}\right)\right.$$

$$+ \frac{1}{2}\sin\frac{2\,\pi\,x}{l}\left[\left(e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}(t-\tau)}\right)^4 - \left(e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}t}\right)^4\right.$$

$$\left. + - - - \right].$$

Wenn τ sehr klein ist gegen t lässt dieser Ausdruck bedeutende Vereinfachungen zu. Es ist nämlich:

$$\left(e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}(t-\tau)}\right)^{n^2} - \left(e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}t}\right)^{n^2}$$

$$= e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}n^2 t}\left[e^{+\frac{\pi^2 c^2}{l^2}n^2\tau} - 1\right],$$

d. h. bei kleinem τ annähernd:

$$= \frac{\pi^2\,c^2}{l^2}\,n^2\,\tau\cdot e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}n^2 t};$$

dadurch wird:

$$v = 2\,V\pi\,\frac{c^2}{l^2}\,\tau\left[\sin\frac{\pi\,x}{l}\,e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}t}\right.$$

$$+ 2\sin\frac{2\,\pi\,x}{l}\left(e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}t}\right)^4 + m\sin\frac{m\,\pi\,x}{l}\left(e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2}}\right)^{m^2} + \ldots$$

Wenn t hinreichend gross ist, convergirt diese Reihe sehr rasch, und man kann sich mit dem ersten Gliede begnügen.

Man erkennt ohne Weiteres, dass man bei gegebenem, hinreichend grossem t, v ein Maximum haben wird für $\sin \frac{\pi x}{l} = 1$ also $x =$ ca. $\frac{l}{2}$ d. h. bei unserer Anordnung ist beiläufig die Mitte zwischen Reizelektrode und anderem Ende diejenige Stelle, welche am längsten eine Polarisation erkennen lässt. Hier ist also zu prüfen, ob nach einem Rheotomumgang bei äusserster Rheotomstellung noch etwas nachweisbar ist. Wenn dies nicht der Fall ist, kann die obige Formel auch für den Rheotomversuch unbedenklich verwendet werden. Ist dies aber der Fall, so ist der obige Ausdruck zu vermehren um ein gleichgestaltetes Glied, welches statt t den Term. $t + t_0$ enthält, wenn t_0 die Zeit des Rheotomumganges bedeutet. Eventuell müssten auch noch Glieder mit $t + 2\,t_0$ etc. berücksichtigt werden. Wir nehmen an, dass das obige Kriterium erfüllt ist.

Von dem Maximum beiläufig in der Mitte, das sich nach hinreichend langer Zeit etablirt, fällt das Potential ungefähr in einer Sinuscurve nach beiden Seiten ab.

Wenn man kürzere Zeiten ins Auge fasst, so ist zunächst ein Glied mehr zu berücksichtigen und so fort, um so mehr Glieder je kürzer die Zeit ist, in der man untersucht. Wie lang die Zeit sein muss, damit man sich mit zwei Gliedern begnügen kann, lässt sich für ein bestimmtes x leicht entscheiden, wenn man c und l ihrem numerischen Werthe nach kennt. Wir bilden für zwei Glieder den Ausdruck $\frac{\partial v}{\partial x}$, um zu entscheiden, ob derselbe in der uns interessirenden Zeit Null werden kann, d. h. ob eine Pseudowelle in derselben zur Beobachtung gelangt.

Wir erhalten:

$$\frac{\partial v}{\partial x} = 2\,V \frac{\pi^2}{l^3} c^2 \tau \left[\cos \frac{\pi x}{e}\, e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + 4 \cos \frac{2 \pi x}{e}\, e^{-\frac{4 \pi^2 c^2 t}{l^2}} + \ldots \right.$$

Wenn $\frac{\partial v}{\partial x} = 0$ so ist:

$$e^{+\frac{3 \pi^2 c^2}{l^2} t} = - \frac{4 \cos \frac{2 \pi x}{l}}{\cos \frac{\pi x}{l}}.$$

Die linke Seite kann nicht negativ werden, also ist in der uns jetzt ausschliesslich interessirenden Zeit von $x = 0$ bis $x = \frac{l}{4}$ keinerlei Pseudowelle zu erwarten. Damit ist aber nicht gesagt, dass nicht in früherer Zeit eine zur Beobachtung gelangt sein kann. Die rechte Seite ist nun ferner negativ, wenn die beiden Cos. negativ sind. Das ist von $x = \frac{l}{2}$ bis $x = \frac{3}{4}\, l$ der Fall. Also auch hier ist in der in Rede stehenden Zeit keine Pseudowelle zu erwarten. Es genügt aber nicht, dass die rechte Seite positiv ist, damit die Gleichung befriedigt wird, sie muss auch grösser als 1 sein, da der Exponent grösser als 0 ist. Das ist für die Strecke von etwa $\frac{7}{16}$ bis $\frac{1}{2}\, l$ der Fall. Hier hätten wir also zuerst mit der Pseudowelle zu rechnen, doch verdient das Resultat nur dann Vertrauen, wenn t der Zeitpunkt des Eintreffens der Pseudowelle hinreichend gross sich ergibt, sowie nur dann, wenn es bestehen bleibt, wenn wir in der ursprünglichen Reihe noch weitere Glieder nehmen.

Man kann indess schon jetzt vermuthungsweise aussprechen, dass die hier vorhandene wandernde Pseudowelle von $x = 0$ ihren Ausgang genommen hat und nach unendlich langer Zeit in der Mitte in unendlich geringer Intensität anlangt mit stetig abnehmender Geschwindigkeit. Damit ist aber selbstverständlich nicht gesagt, dass nicht viel früher ein zeitliches Maximum für $x = \frac{l}{2}$ erreicht wird.

Wie ich in der vorhergehenden Abhandlung in diesem Bande auseinandergesetzt habe, eilt ja im Allgemeinen der eigentlichen oder Ortspseudowelle eine Zeitpseudowelle voraus. Von dieser wird, wie eine sehr einfache Ueberlegung ergibt, jeder Punkt zwischen 0 und l einmal erreicht. Das Potential ist im Anfange Null, nach unendlicher Zeit wieder Null. Dazwischen muss es mindestens einen Maximalwerth gehabt haben.

Erhöhtes Interesse beansprucht jetzt die Strecke von $x = \frac{1}{2} l$ bis $x = l$. In der That scheint auch hier eine Pseudowelle aufzutreten, da unsere Gleichung in der Gegend $x =$ ca. $\frac{7}{9} l$ bis $x = l$ positive Werthe liefert. Indes zeigt sich sofort ein bemerkenswerther Unterschied. Die rechte Seite kann nämlich höchstens 4 werden. Daher ergiebt sich für den maximalen Werth, den t annimmt:

$$t = \frac{l^2}{3\,\pi^2\,c^2} \log 4.$$

Dieser maximale Werth von t ist aber so klein, dass man zweifeln darf, ob hier die Voraussetzung zutrifft, die wir oben machten, dass nämlich nur zwei Glieder genügen.

Um dies einzusehen, wollen wir den Ausdruck für das Potential für sehr nahe an b gelegene Punkte umformen. Wir bezeichnen mit x' die Entfernung vom Punkte b und setzen $l - x'$ an Stelle von x.

Wir erhalten:

$$v = 2 V \pi \frac{c^2 \tau}{l^2} \left[\sin\left(\pi - \frac{\pi x'}{l}\right) e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + 2 \sin\left(2\pi - \frac{2\pi x'}{l}\right) e^{-\frac{4\pi^2 c^2}{l^2} t} \right.$$
$$\left. + \, m \sin\left(m\pi - \frac{m\pi x'}{l}\right) \left(e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t}\right)^{m^2} \right].$$

Ist x' klein, so kann man an Stelle der sin die entsprechenden arc setzen, und man erhält folgende vereinfachte Formel:

$$v = 2 V \pi^2 \frac{c^2 x'}{l^3} \tau \left[e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} - 4 e^{-\frac{4\pi^2 c^2}{l^2} t} + 9 e^{-\frac{9\pi^2 c^2}{l^2} t} - \ldots \right].$$

Bei hinreichend kleinem x' ist diese Formel hinreichend genau. Daraus folgt, dass zu keiner endlichen Zeit eine Pseudowelle bei b eintrifft. Es drängt sich auch so die Vermuthung auf, dass die Pseudowelle die Mitte überhaupt nicht überschreitet.

Diese Vermuthung findet noch eine weitere Stütze darin, dass, wie wir oben sahen, nach hinreichend langer Zeit, das Potential von $x = 0$ bis ungefähr zur Mitte ansteigt, um dann allmählich abzufallen.

Am Ende der Zeit τ hat aber das Potential nothwendig das umgekehrte Gefälle, was man leicht aus der Analogie mit der Wärme und dem Grundsatz einsieht, dass die Wärme nur zu kälteren Punkten fliessen kann. Also muss in der ersten Hälfte von $x = 0$ bis $x = \frac{1}{2}$ nothwendig eine Umkehr des Gefälles eintreten, was nur durch das Vorbeimarschiren (des Gipfels) einer Pseudowelle für die einzelnen Punkte möglich ist, da alle Aenderung offenbar stetig erfolgt.

Während der Zeit τ gilt nun aber das obige auch für die zweite Hälfte von l. Hier besteht aber unmittelbar nach Beendigung des Reizes dasselbe Gefälle, das schliesslich auch herrscht. Dieses muss auch so lange weiterbestehen, als das Potential in $x = \frac{l}{2}$ noch zunimmt. Ehe hier ein zeitliches Maximum erreicht ist, kann hier auch keine Pseudowelle nach b hineilen. Es ist also natürlich von Interesse, das zeitliche Maximum oder die zeitlichen Maxima zu bestimmen. Wir bilden also $\frac{\partial v}{\partial t}$ und setzen diesen Ausdruck gleich Null:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = -2\,V\,\frac{\pi^3 c^4}{l^4}\,\tau \Big[+ \sin\frac{\pi x}{l}\, e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + 2^3 \sin\frac{2\pi x}{l}\, e^{-4\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + 3^3 \sin\frac{3\pi x}{l} \cdot e^{-9\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + 4^3 \sin\frac{4\pi x}{l} \cdot e^{-16\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + \ldots$$

Für $x = \frac{l}{2}$ hat man:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = -2\,V\,\frac{\pi^3 c^4}{l^4}\,\tau \Big[e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} - 27\, e^{-9\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + 125\, e^{-25\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} \ldots$$

Für $\frac{\partial v}{\partial t} = 0$, daher in erster Annäherung:

$$e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} = 27\, e^{-9 \frac{\pi^2 c^2}{l^2}}$$

$$e^{8 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} = 27$$

$$8 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t = 3{,}29584$$

$$t = \frac{l^2}{\pi^2 c^2} 0{,}41198.$$

Dieser Werth ist noch nicht genau. Wir können aber ein Näherungsverfahren einschlagen, um ihn beliebig genau zu erhalten. Behalten wir nämlich das dritte Glied zunächst bei, so erhalten wir:

$$e^{8 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} = 27 - 125\, e^{-16 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t}.$$

Im Gliede rechts setzen wir für t seinen angenäherten Werth ein und erhalten:

$$e^{8 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} = 27 - \frac{125}{e^{6,59}} = 27 - 0{,}1718 = 26{,}8292$$

$$t = \frac{3{,}28945}{8} \frac{l^2}{\pi^2 c^2} = 0{,}41118 \frac{l^2}{\pi^2 c^2}.$$

Wie man sieht, ändert der Werth sich nur mehr wenig. Der vorhergehende war etwas zu gross. Dieser ist etwas zu klein. Man sieht übrigens ohne Weiteres, dass dieser Werth geeignet sein dürfte, die Constante c^2 zu bestimmen, wenn man t misst, und da man die Constante c^2 auch noch auf einem gänzlich davon unabhängigen Wege ermitteln kann, durch Versuche, die mit dem Kernleiter gar nichts zu thun haben, so bietet sich hier für den begrenzten Kernleiter ein besonders einfacher Weg der Prüfung der Kernleitergleichung dar. Dieser Weg ist aber keineswegs der einzige gangbare überhaupt. Annähernd kennt man die Constante c^2 schon. Das, was Hermann die specifische Polarisationsgeschwindigkeit, bezogen auf die Stromdichte, genannt hat, ist nämlich nichts anderes als der reciproke Werth der von den Physikern sogenannten polarisatorischen

Capacität, bezogen auf die Oberflächeneinheit. Letztere wird in Microfarads angegeben. Sie beträgt bei blankem nicht platinirtem Platin zwischen ca. 5 bis 40 *mf* pro cm².[1]) Bezeichnet man also mit w den Widerstand von Kern + Hülle pro cm im absoluten Maass, mit cap. desgl. die in absolutem Maass gemessene Capacität pro cm², mit q die Oberfläche des Drahtes pro cm, so ist c^2 in absolutem Maasse:

$$c^2 = \frac{1}{\text{cap}\, q\, w}.$$

Durch Einsetzen wird unsere obige Formel:

$$t = \frac{0,4}{\pi^2}\, l^2 \,\text{cap}\, q\, w.$$

Daraus würde man etwa schliessen können, dass es besser wäre, möglichst lange Kernleiter, dünne Hüllen und dicke Drähte zu verwenden für die praktischen Experimente, da die Zeit so möglichst gross und daher am genauesten messbar ausfiele, aber man muss bedenken, dass je kleiner c^2 und je grösser l^2 um so kleiner das zu messende Potential. Ausserdem kommt die freiwillige Depolarisation praktisch ja immer in Frage. Anders ist es dagegen natürlich, wenn man z. B. l ändert, um die Theorie überhaupt zu prüfen.

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu unserer obigen Formel zurück. Sie gibt diejenige Zeit, in welcher das letzte Maximum des Potentials in $x = \frac{l}{2}$ eintritt, aber vielleicht nicht diejenige Zeit, in welcher das erste eintritt, wenn etwa mehrere vorhanden wären. Construiren wir aber die Curve, die den ganzen Verlauf des Potentials für $x = \frac{l}{2}$ graphisch darstellt, so können wir schliessen, dass die obige Zeit dem grössten Maximum entspricht. Der Beweis hierfür kann durch Ausrechnen bis zu beliebig kleinen Zeiten herabgeführt werden. Ich nehme daher für das Folgende diesen Beweis als erbracht an. Bei Berechnung eines praktischen Falles ist aber sehr zu beachten, dass unsere Formel nur gültig ist, wenn t sehr gross gegen τ ist. Strenger

1) Die sog. Initialcapacität, abhängig von der Beschaffenheit des Platins, der Lösung etc.

sind die Coefficienten der Formel Functionen von τ. Das für uns wichtigste Ergebnis ist das folgende: Wie aus der Natur der Pseudowelle leicht einzusehen, kann dieselbe nur von einem bestehenden Maximum oder Minimum ihren Anfang nehmen, in unserem Falle also nur von a aus. Es wäre vielleicht denkbar, dass sie wiederholt hin- und herwandelte und diese Möglichkeit ist es, die ausgeschlossen werden muss. Es kann nämlich die Pseudowelle offenbar nicht eher an einem Punkte anlangen, als dieser sein höchstes zeitliches Maximum erreicht hat. Es hat also die Pseudowelle bis zur Zeit $t = 0{,}4 \frac{l^2}{\pi^2 c^2}$ die Mitte noch nicht erreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt ist also auch keine Pseudowelle von $x = \frac{l}{2}$ bis $x = l$ möglich. Dass sie auch in einem späteren Momente nicht möglich ist, werden wir jetzt beweisen. Zu dem Zwecke entwickeln wir $\frac{\partial v}{\partial x}$ für $x = \frac{l}{2}$. Es ist zunächst allgemein wie oben:

$$\frac{\partial v}{\partial x} = 2\, V \frac{\pi^2 c^2}{l^3} \tau \left[\cos \frac{\pi x}{l} e^{-\frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} \right.$$

$$\left. + 4 \cos \frac{2 \pi x}{l} e^{-4 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + - - - \right].$$

Für $x = \frac{l}{2}$ wird dies:

$$\frac{\partial v}{\partial x} = 2\, V \frac{\pi^2 c^2}{l^3} \tau \left[-4\, e^{-4 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + 16\, e^{-16 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} \right.$$

$$-36\, e^{-36 \frac{\pi^2 c^2}{l^2} t} + - - -$$

Setzt man jetzt hier den gefundenen Werth für t ein, so erkennt man leicht, dass bereits das dritte Glied gegen die beiden ersten völlig verschwindet, und man sich daher für alle nach jenem Moment gelegene Zeiten mit zwei Gliedern begnügen kann. Daraus ergiebt sich dann weiter in Uebereinstimmung mit dem Früheren, dass $\frac{\partial v}{\partial x}$ für $x = \frac{l}{2}$ nur nach unendlich langer Zeit ver-

schwindet, d. h.: die Pseudowelle kann bei unserer Anordnung am Idealkernleiter die Mitte von l nicht überschreiten. Bei keiner Anordnung der ableitenden Elektroden innerhalb der zweiten Hälfte des Kernleiters, erhält man daher eine negative Phase. Hiermit ist ein Mittel gegeben, durch einen rein qualitativen Versuch zu entscheiden, ob ein gegebener Kernleiter in erster Annäherung der Wärmegleichung entspricht oder nicht. Wellen können natürlich an der Mitte kein Hinderniss finden. Vielleicht ist es manchem Leser erwünscht, wenn ich dieses wichtige Resultat noch auf einem andern einfacheren Wege ableite. Ich habe früher darauf hingewiesen, dass die Pseudowelle gezwungen ist, nach der Seite der schlechteren Abflussbedingungen auszuweichen. Das ist nach der Zeit τ das Ende b. Hierhin eilt die Pseudowelle so lange, bis die Abflussbedingungen nach beiden Enden merklich gleich geworden sind. Das ist etwa in der Mitte der Fall. Von da an wandert das Maximum nicht mehr merklich.

Die hier begonnenen Studien über die Gleichungen des Idealkernleiters beabsichtige ich noch weiter fortzuführen.

Ueber Transformation von Albumin in Globulin.

Von

Johannes Starke.

Die Transformation von Albumin in Globulin wird hiermit nicht zum ersten Male zur Sprache gebracht. Bekanntlich hat bereits Hoppe-Seyler über die Entstehung von Globulin aus anderen Eiweisskörpern gearbeitet und arbeiten lassen. Da er sich aber einer anderen Methode bediente (er benutzte zur Darstellung des Globulins die Trypsinverdauung des betreffenden in Globulin zu transformirenden Eiweisskörpers), da er sich ferner, wenigstens theilweise, eines ungeeigneten, eines überhaupt nichts beweisenden Materials bediente, nämlich des Fibrins (Fibrin aber ist schon selbst ein Globulin, wie Arthus eingehend dargethan hat), und da ihm endlich die ganze Sache von Neumeister bestritten worden ist (sodass heute überhaupt erst noch zu entscheiden ist, welcher von den beiden Autoren recht hat, und ob es also wirklich schon einmal gelungen ist, aus einem unbestreitbaren Albumin ein unbestreitbares Globulin zu bilden), — aus allen diesen Gründen scheint mir das, worüber ich mit Folgendem zu berichten gedenke, einer Mittheilung wohl werth; denn es wird davon handeln, dass ein unbestreitbares Albumin — das Ovalbumin — mittelst äusserst einfacher Methode in einen Körper transformirt wird, der nicht nur nach seinen Fällungs- und Lösungsreactionen,

sondern auch seiner Zusammensetzung nach nur zu den Globulinen gerechnet werden kann.

Wer das Folgende lesen wird, wird erstaunt sein, wie leicht ein Albumin in ein Globulin überzugehen vermag. Principiell also ist die Transformation leicht zu bewerkstelligen. Und so scheinen mir die Hoppe-Seyler'schen Versuche mit unzweifelhaftem Albumin als Ausgangspunkt dringend der Wiederholung bedürftig.

Das Studium des von mir nun zu beschreibenden Eiweisskörpers fällt zum grössten Theile in die Zeit, die ich im Münchener physiologischen Institut verlebt habe. Es sei mir darum gestattet, Herrn Professor Carl von Voit auch hier für sein liebenswürdiges Entgegenkommen meinen ganz ergebenen Dank auszusprechen.

Ich stellte mir den Eiweisskörper zunächst so dar, wie ihn Alexander Schmidt, Heynsius u. A. schon früher unter den Händen gehabt haben. Wie alle diese Autoren dachte auch ich zunächst gar nicht daran, ein Globulin vor mir zu haben. Als ich aber den Körper (behufs Bearbeitung eines anderen Problemes) immer eingehender und nach immer mehr Seiten hin untersucht hatte, da drängte das Ensemble der eruirten Thatsachen das Wort »Globulin« geradezu auf. Sodass es mir erging, wie Magendie zu sagen pflegte: Wenn die nöthige Anzahl von Thatsachen vorhanden ist, ergiebt sich der sie zusammenfassende theoretische Begriff ganz von selbst.

Den von mir zu beschreibenden, aus Ovalbumin entstandenen Körper haben also schon viele Autoren gesehen; keiner aber hat ihn näher untersucht, und so hat auch keiner gewusst, was er vor sich hatte. Ja es hat sich in den siebziger Jahren um ihn zwischen Alexander Schmidt und Heynsius eine Polemik abgespielt. Heynsius hielt ihn für Albumin, das nur mit Alkali verbunden sei, — Schmidt hielt ihn für einen neuen Körper, der aber nicht mit Alkali verbunden sei. Heynsius hatte darin recht, dass er den Körper als Alkalieiweiss ansah, darin hingegen Unrecht, dass er ihn einfach für Albumin hielt. Schmidt andererseits täuscht sich, indem er die Verbindung

mit Alkali leugnete, und hatte darin recht, dass er die Albuminnatur des Körpers bestritt[1]).

Es handelt sich nämlich um den Körper, der dann entsteht, wenn eine gegen H_2O bei gewöhnlicher Temperatur dialysirte natürliche Albuminlösung — oder eine stark mit H_2O verdünnte solche, — nach Entfernung des präexistirenden ausgefallenen Globulins durch Filtration, erhitzt wird.

Lange Zeit hat sich dann die Litteratur nicht mit dem Körper beschäftigt. Nur eine englische Angabe fand ich, wonach er mit $MgSO_4$ aus seiner Lösung ausgesalzen werde.

Nachher habe ich[2]) den Körper eingehender untersucht und bereits in vorläufiger Weise darüber berichtet. Ich hatte daselbst nebst vielem Anderen auch geschildert, dass der Körper durch Dialyse gefällt werden kann. Letzteres hat Hardy neuerdings bestätigt[3]), sich aber um die specifische Natur des Körpers nicht weiter gekümmert.

Und so halte ich den Körper einer eingehenden Betrachtung für doppelt werth, weil er nicht nur eine der physiologisch wichtigsten Transformationen eines genuinen Eiweisskörpers in den anderen vorstellt, sondern weil er sich auch sehr leicht rein darstellen und in fast beliebig grosser Menge rein darstellen lässt.

Im Folgenden soll nun zunächst die von mir gefundene Reindarstellung des Körpers beschrieben werden, — dann seine Eigenschaften, — und zuletzt die Verhältnisse bei seinem Entstehen.

A. Reindarstellung des aus dem Albumin entstehenden Körpers.

Die einfachste und schnellste Art der Reindarstellung ist die folgende: Das Weisse von beliebig viel ganz frischen Hühnereiern wird rein gesammelt, seine Fächermembranen mit scharfer

---

1) Vergl. die Arbeiten der beiden Autoren in den siebziger Jahrgängen von Pflüger's Archiv.

2) J. Starke, Ueber d. Bez. der Neutralsalze zur Hitzegerinnung des Albumins. (Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. München 1897, Bd. 1 S. 1—15.)

3) W. B. Hardy, On the Coagulation of proteid by electricity. (Journ. of Physiol., XXIV, 3/4, p. 288.)

Scheere zerschnitten, das Ganze nachher durch ein Leinentuch gepresst, und das Durchgepresste direct mit dem Zehnfachen seines Volumens H_2O verdünnt. Nun filtrirt man vom ausgefallenen präexistirenden Globulin ab dergestalt, dass man eine klare Lösung erhält. Diese klare Lösung wird in Kühne'sche Dialysirschläuche gefüllt, und die gefüllten Schläuche werden in ein sehr grosses Becherglas gehangen, das im Uebrigen mit H_2O gefüllt wird. Das Becherglas kommt mit seinem gesammten Inhalt auf ein Wasserbad und wird dort auf + 75 bis + 85° C. erhitzt, um auf dieser Temperatur ein bis zwei Stunden zu verbleiben. Dann lässt man erkalten, giesst das Aussenwasser ab, um es durch neues H_2O zu ersetzen und dann wiederum ein bis zwei Stunden bei genannter hoher Temperatur zu dialysiren. Dann lässt man wiederum erkalten, erneut das Aussenwasser, erhitzt wieder, u. s. f. — Der Inhalt der Schläuche wird also in der **Hitze** gegen häufig erneuertes H_2O dialysirt, und das geschieht so lange immer von Neuem, bis im Aussenwasser, wenn es auf wenige Kubikcentimeter eingedampft worden ist, keine Spur Alkali mehr nachzuweisen ist (ebensowenig natürlich Glykose, Chloride und dergl. mehr). Untersucht man jetzt den Inhalt des Schlauches, so besteht dieser aus einem gefällten Eiweisskörper, der in wasserklarer Flüssigkeit suspendirt ist. Die Flüssigkeit enthält abfiltrirt, eingedampft wie uneingedampft, keine Spur eines Alkalis oder einer Säure, und ebensowenig Eiweiss oder Krystalloïde: es ist H_2O. Der Eiweisskörper ist weiss, locker, unter dem Mikroskop wie aus lauter kleinsten Membranfetzchen zusammengesetzt; er ist so leicht zerdrücklich, dass man zum Abfiltriren dichte Filter nehmen muss und jeden zu grossen Druck vermeiden. Der Eiweisskörper ist das aus dem Ovoalbumin entstandene Globulin, das ich früher »opalescentes Albumin« nannte, da ich damals über seine specifische Natur noch nicht ganz im klaren war[1]).

Erläuterung: Auf diese Weise erhält man also das Globulin aus dem verwendeten Albumin, und dies gleichzeitig in dem denkbar reinsten

1) J. Starke, a. a. O. S. 5.

Zustande. Die Erhitzung der durch H_2O-Verdünnung ungerinnbar gemachten Albuminlösung liefert bei + 56° C. die Verwandlung des Albumins in das Globulin, und die Dialyse in der Hitze führt, als äusserst energische Dialyse, gleichzeitig zur Entfernung aller sonst in der Lösung enthaltenen Substanzen und zur Fällung des gebildeten Globulins ohne Zusatz neuer, dritter Agentien. So wird der Körper in ideal einfacher Weise gleichzeitig gebildet und gereinigt.

Natürlich kann man Bildung und Reinigung trennen, indem man erst die mit H_2O verdünnte und vom präexistirenden Globulin durch Filtration befreite Albuminlösung auf + 56° bis + 58° C. erhitzt, und nun erst die dabei »milchig« gewordene Lösung der Hitzedialyse unterwirft.

Die Hitzedialyse ist aber nöthig hauptsächlich nur zur vollkommenen Reinigung. Hat man eine Albuminlösung, die dank Wasserverdünnung nicht mehr hitzecoagulabel ist, durch Erwärmen auf + 56° C. opalescent gemacht, und will nun lediglich den Körper der opalescenten Lösung — d. i. eben unser neu entstandenes Globulin — durch Dialyse fällen, so kann man schliesslich auch bei gewöhnlicher Temperatur gegen viel H_2O dialysiren. So scheint es auch Hardy[1]) gemacht zu haben. Hier kommt es natürlich viel auf die Güte des Pergamentpapieres an und ausserdem auch auf den Gehalt an Neutralsalzen der zu transformirenden Albuminlösung (vgl. die Anmerkung am Schlusse der vorliegenden Abhandlung). Ich betone das Alles besonders, damit man nicht die Thatsache der Hitzedialyse gegen den Globulincharakter auszuspielen erst in Versuchung kommt.

Bei Verwendung der Kühne'schen Schläuche, die aus einer sehr dicken Sorte Pergamentpapier bestehen, habe ich behufs Erlangung vollkommener Reinigung der Lösung meist 8—14 Tage und auch noch länger in der Hitze dialysirt. Fäulniss ist ja ausgeschlossen, weil diese Methode eine sehr ergiebige »discontinuirliche Sterilisirung« vorstellt.

Der bei dieser Methode resultirende Körper besteht endlich lediglich aus dem in Globulin verwandelten Albumin, denn alles praeexistirende Globulin war erst total entfernt worden, und das im Weissen der Hühnereier enthaltene Ovomucoïd Mörner's und dergl. mehr gehen bei der energischen Dialyse weg in das und mit dem immer wieder erneuerten Aussenwasser. Dass der resultirende Körper andererseits an sich ein einheitlicher ist, darüber vergl. man alles Folgende und den III. Abschnitt.

B. Eigenschaften des aus dem Albumin entstandenen Körpers.

Ich werde die Eigenschaften des Körpers so beschreiben, wie ich sie im Laufe der Zeit eruirt habe. Ich studirte seine Eigenschaften am reindargestellten Präparat, an dem Körper in

---

1) Hardy, a. a. O.

der Lösung, in der er sich gebildet hatte, und endlich einige, die auf besondere Art gefunden wurden.

Ich berichte aber natürlich nur über die Eigenschaften, die zur Unterscheidung von Albumin und Globulin wichtig sind. Dass der Körper die allgemeinen Eigenschaften genuinen Eiweisses besitzt, also die Farbenreactionen gibt (Xanthoproteïn, Millon etc. etc.) und dergl. mehr, das versteht sich von selbst und sei hier ein für alle Male vorausgeschickt.

I. Eigenschaften, studiert am reindargestellten Präparat.

Der nach den Vorschriften des Abschnittes A reindargestellte Körper war:

a) unlöslich in kaltem Wasser, in heissem Wasser, in Alkohol, in verdünnten und concentrirten Lösungen der Neutralsalze der Alkalien, und ebenfalls unlöslich in Mineralsäuren von über 1% Säuregehalt;

b) löslich in verdünnten Säuren (unter 1% Säuregehalt; z. B. in 0,1 proc. HCl), in verdünnten Alkalien und in alkalisch gemachten Neutralsalzlösungen.

c) Der Körper ist in saurer Lösung gegen die Anwesenheit von Neutralsalzen empfindlich: da fällt er aus. Er bleibt in alkalischer Flüssigkeit in Lösung, auch wenn diese noch bis 18% ClNa mit enthält.

d) Der Körper wird aus seiner alkalischen Lösung durch ClNa, $MgSO_4$, ClK ausgesalzen.

Im Uebrigen vergleiche man für seine Fällungs- und Lösungseigenschaften, soweit sie seine alkalische Lösung betreffen, auch den folgenden Abschnitt II, da das dort Gesagte auch hier schon gilt.

e) Der Körper enthält weniger Asche als das Albumin, indem ich für letzteres den von den Autoren ermittelten Gehalt von 0,5 bis 0,6% Asche annehme; der Körper enthält nur 0,28% Asche, also ca. die Hälfte der Asche der Albuminkrystalle.

Beispiele:

1. 2,067 g des bis zur Gewichtsconstanz erst im Exsiccator über H_2SO_4 und dann im Thermostat bei +100° C. getrockneten Körpers werden verascht.
42,6887 » wiegt der Platintiegel mit Deckel,
42,6945 » » » » » » nach der Veraschung.
= 00,0058 g Asche.

Also enthalten 100 g des Körpers = 0,2805 g Asche.

2. 1,173 g des wie bei 1. getrockneten Körpers werden verascht.
59,9242 » wiegt der Platintiegel mit Deckel,
59,9275 » » » » » » nach der Veraschung.
= 00,0033 g Asche.

Also enthalten 100 g des Körpers = 0,281 g Asche.

Bemerkung: Wenn man über ganz kleiner Bunsenbrennerflamme ganz langsam verascht (z. B. im Verlaufe mehrerer Tage), so verbrennt der Körper glatt zu tadelloser silbergrauer Asche.

f) Der Körper ist noch kein coagulirtes Eiweiss, wie schon die vorhin aufgezählten Löslichkeiten ergeben. Er kann aber durch Hitze zur Coagulation gebracht werden.

Er geht in coagulirtes Eiweiss über, wenn er, der an sich in Neutralsalzlösungen unlöslich ist, mit Neutralsalzen der Alkalien oder alkalischen Erden zusammen erhitzt wird.

Beispiel:

Je 10 ccm einer Aufschwemmung des Körpers in H_2O werden mit:
10 ccm einer 24,84 proc. ClNa-Lösung oder
10 » » 23,65 » ClK- » »
10 » » 00,3416 » Cl_2Ca- » »
10 » » 00,2026 » Cl_2Mg- » »
10 » » 10,76 » $MgSO_4$- »
vermischt und die Mischungen auf dem Wasserbad auf + 95° C. erhitzt, gleichlange, und mit einer Normalprobe des Körpers in H_2O verglichen.

Schon beim Erhitzen der Salz-Eiweissmischungen bemerkt man, wie sich aus den membranfetzchenartigen lockeren Partikelchen wahrhafte feste weisse Flocken bilden, die sich zu einem festen Bällchen zusammennehmen, das auf der wasserklaren Flüssigkeit schwimmt.

Nach Abfiltriren der Lösung und häufig wiederholtem Waschen des Rückstandes mit H_2O — um alles Salz zu entfernen —, wird dieser Flockenrückstand in eine reichliche Menge einer ca. 0,05 proc. Na_2CO_3-Lösung eingebrockt.

Während sich nun binnen 24 Stunden die Normalproben total gelöst hatten, — deren Eiweisskörper ebenfalls in Sodalösung gleicher Stärke eingetragen wurde, — löste sich von den mit den verschiedenen Salzen behandelten Proben selbst in 3—4 Tagen so gut wie nichts.

Der Körper geht ferner in coagulirtes Eiweiss über, wenn er bei höheren Temperaturen getrocknet wird.

Während er also, im Vacuum über H_2SO_4 bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, sich in verdünnten Alkalien und verdünnten Säuren (z. B. 0,01 proc. HCl) sehr bald löst, — ist er, wenn er im Thermostaten bei + 100° C. getrocknet war, auch in verdünnten Alkalien und verdünnten Säuren so gut wie vollkommen unlöslich. In letzterem Falle ist er also coagulirt, was nicht allein das Verschwundensein der Löslichkeiten beweist, sondern auch die Thatsache, dass der Körper beim Trocknen bei + 100° C. noch Wasser (Crystallwasser) abgibt.

Beispiel:

20,4137 g war das Gewicht des Gefässes und des im Vacuum über H_2SO_4 bis zur Gewichtsconstanz getrockneten Körpers.

20,41175 » wogen Gefäss und Körper nach 24stündigem Aufenthalt im Thermostaten.

20,411748 » wogen Gefäss und Körper nach 48stündigem Aufenthalt im Thermostaten.

Natürlich wurde das aus dem Thermostaten entnommene Gefäss vor dem Wägen im Exsiccator über H_2SO_4 bis zur Temperatur der Waage abgekühlt!

$$\begin{array}{r} 20{,}4137\ \text{g} \\ -\ 20{,}41175\ \text{»} \\ \hline =\ 0{,}00195\ \text{g} \end{array}$$

gab der Körper noch Wasser ab und war nun coagulirt, d. h. auch in verdünnten Alkalien und Säuren, und auch in stärkeren Alkalien (1% Na_2CO_3) und Säuren unlöslich.

Der reindargestellte Körper ist also gerinnbares Eiweiss wie die genuinen Eiweisskörper.

II. Eigenschaften des Körpers in der Lösung, in der er sich gebildet hat.

Wenn man das Weisse der Hühnereier in der im I. Abschnitt beschriebenen Weise behandelt, und die nach der Verdünnung mit dem Zehnfachen ihres Volumens H_2O durch Filtration vom Globulin befreite Albuminlösung nun auf ca. +56° C.

erwärmt, so wird die Lösung plötzlich opalescent, »milchig«, womit also aus dem Albumin das Globulin entstanden ist.

Von der so gebildeten Lösung gilt Folgendes:

a) Es ist eine wirkliche Lösung des Eiweisskörpers, denn man kann durch keine Filtration den Körper wegschaffen; auch kann man die Lösung, im sterilisirten Zustande, wochenlang stehen lassen, man kann sie noch so lange energisch centrifugiren, — sie bleibt das, was sie von Anfang an war.

b) Der Körper wird aus der Lösung gefällt:
total durch Einleiten von CO_2,
» » Ansäuern,
» » Dialyse,
» » Sättigen der Lösung mit ClNa, ClK, $MgSO_4$;
er wird ferner gefällt durch Zusatz minimaler Mengen einer ganz verdünnten Cl_2Ca-, oder $MgSO_4$-, oder Cl_2Sr-, oder Cl_2Ba-Lösung und durch starke Mineralsäuren.

Erläuterung: Wenn man den Körper durch Einleiten von CO_2 gefällt hat, so muss man sich mit dem Abfiltriren der Flüssigkeit sehr beeilen, denn sowie diese nicht mehr mit CO_2 gesättigt ist, geht ein mehr oder weniger grosser Theil des gefällten Eiweisskörpers wieder in Lösung.

Für die Fällung durch Ansäuren gilt Folgendes: man muss die ganz verdünnte, auf alle Fälle weniger als 1% Säure enthaltende wässerige Lösung von z. B. HCl langsam und tropfenweise zufügen. Sowie der Ausfall einsetzt, gibt man keine Säure mehr hinzu, denn der Körper löst sich im Ueberschuss der Säure sofort wieder total auf. Dann erhält man den Körper in saurer Lösung (siehe später).

Was das Aussalzen anlangt, will ich für ClNa das Zahlenbeispiel geben:

Verwendet werden sterilisirte Proben der Lösung des Eiweisskörpers, denen die Salze in Gestalt sterilisirter wässeriger Lösungen zugesetzt werden. Die Salzconcentrationen der zuzu-

setzenden Salzlösungen waren so gewählt, dass jede Probe, also jedes Gläschen mit der fertigen Eiweiss-Salz-Lösung, die bestimmte, in allen Proben gleiche Anzahl von Cubikcentimetern ausmachte (also z. B. alle Proben 20 ccm Gesammtlösung enthielten).

Resultat: Bei einem Gehalt der Eiweisslösung an:

1,19 % ClNa	fällt binnen 24 Stunden kein Eiweiss aus.
1,60 » »	
1,91 » »	
2,24 » »	
2,81 » »	
4,6 » »	
7,3 » »	
15,0 » »	
18,0 » »	

Bei einem Gehalt der Eiweisslösung an: z. B. 26 % ClNa fällt das Eiweiss total aus.

Die verwendeten Salzlösungen mussten natürlich auf vollständig neutrale Reaction und vollständig garantirte Abwesenheit von Kalk geprüft sein.

Was endlich die Fällung des Eiweisskörpers mittelst kleiner Mengen von alkalischen Erdsalzen anlangt, so gilt hier genau dasselbe, das ich kürzlich in dieser Zeitschrift hier bei Gelegenheit meiner Abhandlung: »Globulin, ein Alkalieiweiss« ausgeführt habe: man muss also hier sehr wenig und sehr langsam von der Salzlösung zusetzen; nimmt man sogleich viel Cl_2Ca, so gelingt die Probe nicht. Immerhin ist der richtige Punkt hier nicht so schwer zu treffen, da das Weisse der Hühnereier ziemlich stark alkalisch ist, sodass man nicht so schnell einen Cl_2Ca-Ueberschuss zu befürchten hat.

So erhielt ich Fällung des Eiweisskörpers bei einem Gehalt der Eiweisslösung von

0,16 % Cl_2Ca (Anfang der Fällung binnen 24 Stunden)
0,24 » » (Fortsetz. » » » 24 »)
0,32 » » (» » » » 24 »)
0,48 » » (fast totale Fällung).

Ich fällte ferner das Globulin fast total bei einem Gehalt der Eiweisslösung von 1 % Cl_2Sr,
0,65 » Cl_2Ba,
2 » $MgSO_4$.

Der Beginn der Fällung lag bei $MgSO_4$ bei einem Gehalt der Lösung von ca. 1,5 % $MgSO_4$ Man braucht also vom Mg-Salz mehr, und man muss hier auch längere Geduld haben.

Der enorme Unterschied in den Mengen der zu verwendenden Salze, je nachdem man Salze des Mg, Ca, Sr, Ba oder Salze des K und Na nimmt, ist schon aus dem Vorstehenden deutlich ersichtlich.

Endlich sei noch auf die wichtige Thatsache hingewiesen, dass ein und dasselbe Salz (z. B. Cl_2Ca oder $MgSO_4$) in ganz kleinen Mengen einen Eiweisskörper fällt, in mittleren Mengen ihn in Lösung belässt, und in grossen Mengen ihn wieder fällt.

c) Die Löslichkeiten des wie soeben (sub **b**) gefällten Körpers.

Wenn der Körper aus der Lösung, in der er sich gebildet hatte, durch Dialyse, durch Ansäuern, durch Zusatz sehr kleiner Mengen der Neutralsalze der alkalischen Erden oder des Magnesiums gefällt wird, so ist er, sei es direct, sei es nach Waschen mit H_2O, nur in verdünnten Lösungen von Alkalien ($NaOH$, KOH, NH_4, Na_2CO_3, Na_2HPO_4, Na_3PO_4 etc.), in alkalisch gemachten Neutralsalzlösungen und in sehr verdünnten Säuren (z. B. 0,1 proc. HCl) löslich.

Hatte man aber den Körper durch Aussalzen z. B. mit $ClNa$ oder ClK gefällt, so löst er sich in den genannten Mitteln und ausserdem in H_2O wieder auf.

Erläuterung: Ich habe mich hier so ausgedrückt, wie es gewöhnlich in Eiweissarbeiten Usus ist. Sollen dadurch aber nicht starke Missverständnisse ins Spiel gerufen werden, so ist das Gesagte folgenderweise in die Sprache der Wirklichkeit zu übersetzen: »Wenn die Lösung dieses Eiweisskörpers angesäuert wird, dialysirt wird, mit kleinen Mengen der Neutralsalze der alkalischen Erden versetzt wird, — so fällt der Eiweisskörper aus; filtrirt man das Ganze, so verbleiben auf dem Filter 1. der gefällte Eiweisskörper und 2. eine Portion der Flüssigkeit, in der jener gefällt wurde und die ihn, mit sammt ihren sonstigen Bestandtheilen, Anorganicis etc., überall durchdringt. Diese auf dem Filter rückständige Gesammtmasse ist weder direct, noch nachdem sie mit H_2O gewaschen ist, in H_2O löslich, sondern nur in verdünnten Alkalien und verdünnten Säuren. — Salzt man aber die Lösung des Eiweisskörpers durch $ClNa$ aus und

filtrirt, so verbleiben ebenfalls auf dem Filter 1. der gefällte Eiweisskörper und 2. eine Portion der Aussalzungsflüssigkeit, und nun ist diese auf dem Filter verbleibende Masse diesmal auch löslich, wenn man sie direct in H_2O einträgt, wenn man sie mit H_2O wäscht! — Der Grund für dieses Verhalten liegt aber nicht am Eiweisskörper, sondern an der Art der Flüssigkeit, die ihn durchdringt, und die je nach dem Fällungsmittel eine verschiedene ist. Im Falle des Aussalzens enthält diese Flüssigkeit Alkali, unzerlegtes Alkali; trägt man den Filtrirrückstand in H_2O ein, so bringt er sein für die Lösung des Eiweisskörpers nöthiges Alkali selbst mit, und es resultirt eine alkalische Lösung des Körpers. In den anderen Fällen fehlt das Alkali (es wurde durch Säure oder Dialyse beseitigt, es wurde durch die alkalischen Erdsalze in wasserunlösliche Verbindungen umgesetzt), also löst sich der Filtrirrückstand nicht, wenn man ihn in H_2O einträgt. Ich habe diese Verhältnisse in der in dieser Zeitschrift hier kürzlich publicirten Abhandlung: »Globulin ein Alkalieiweiss« näher erörtert. Also ist in Wirklichkeit unser Körper ebensowenig wasserlöslich wie die anderen Globuline; denn es gibt keine Lösung, die nur aus dem Körper und H_2O bestünde, ebensowenig als es eine Lösung gibt, die lediglich die beiden chemischen Individuen ‚Globulin‘ und ‚H_2O‘ enthielte.« — Es wird vielleicht gut sein, solcher Ausführungen, wie ich sie eben mittheilte, bei der Lectüre aller solche Dinge behandelnder Eiweissarbeiten zu gedenken.

Ausserdem liegt in dem über die Löslichkeiten hier sub c Gesagten der directe Beweis, dass es sich bei den Fällungen des Körpers mit ClNa, ClK etc. um wirkliche Aussalzungen des Körpers handelt. Denn das eben ist für Aussalzungen das Typische, dass Verdünnung der Flüssigkeit, in der ausgesalzen wurde, mit Wasser stets wieder zur Auflösung des erst Ausgesalzenen führt.

d) Die Lösungen des Körpers in Alkalien und Säuren:

Hat man den nach sub b gefällten Körper wieder in alkalische Lösung gebracht, so gilt für die Letztere im Allgemeinen dasselbe, was ich bezüglich Fällung und Wiederauflösung des

Gefällten sub b und sub c soeben beschrieben habe. Nur muss das Alkali, will man mit CO_2 fällen, eben durch CO_2 zerlegbar sein, ebenso wie es, will man mit kleinen Mengen der Neutralsalze der Erdalkalien fällen, ein solches sein muss, das mit diesen Umsetzung zu unlöslichen Verbindungen gibt (also unlösliche Carbonate oder Phosphate der Erdalkalien etc.)[1]) Es ist also genau wie bei den alkalischen Globulinlösungen. Was die Fällungen mittelst Dialyse anlangt, so wolle man den Schlusssatz vorliegender Abhandlung und die dort gegebenen theoretischen Erörterungen heranziehen.

Hat man den Körper in saure Lösung gebracht, so gilt Folgendes:

Er ist fällbar durch Auflösen von Neutralsalzen der Alkalien oder alkalischen Erden in der Lösung (und zwar braucht man um so weniger Salz, je weniger Säure in der Lösung war) und ferner durch tropfenweisen Zusatz einer concentrirten Mineralsäure.

Für den durch die Salze erhaltenen Niederschlag gilt, dass er sich ausschliesslich in verdünnten Alkalien und verdünnten z. B. (0,1 proc.) Säuren löst, niemals in H_2O. Er bleibt aber in 0,1 proc. HCl- oder 0,25 proc. Na_2CO_3-Lösung löslich, auch wenn er noch so häufig mit H_2O gewaschen war, er bleibt in ihnen löslich, auch wenn die Fällung mittelst Salzen in der erwärmten sauren Lösung vor sich ging.

Der mit concentrirter Mineralsäure erhaltene Niederschlag ist im Ueberschuss der Säure löslich, aber zur wasserklaren, nicht zur opalescenten Lösung.

Anmerkung: Die wasserklaren Lösungen, die man erhält, wenn der Körper in überschüssiger concentrirter Mineralsäure gelöst wird, oder wenn er in alkalischer resp. saurer Lösung ohne Salzgegenwart erhitzt wird, — diese enthalten jedenfalls nicht mehr den unveränderten Körper, sondern Albuminate. Für andere Globuline hat das schon Alexander Schmidt festgestellt.

Einen Punkt muss ich noch hervorheben: Die Fällung des Körpers durch das sogenannte Neutralisiren läuft in praxi regelmässig darauf hinaus, dass der Körper bei noch saurer oder bei eben beginnender

1) J. Starke, Globulin als Alkalieiweiss. Zeitschr. f. Biol. Bd. 40 S. 419.

saurer Reaction der betreffenden Flüssigkeit durch das beim Neutralisiren selbst gebildete Neutralsalz gefällt wird. Das ist nur ein Specialfall des oben Gesagten. Ist wenig Salz in der Lösung oder entsteht beim Neutralisiren wenig Salz, so fällt dabei der Körper, wie alle Globuline, häufig nicht aus; dann aber ist allemal schon zu viel Alkali oder zu viel Säure zugesetzt gewesen.

e) Die Lösungen des Körpers in Säuren und Alkalien erfolgen unter Absorption (»Addition«) von Säure oder Alkali. Wie sich das mit Tropäolin nachweisen lässt, soll hier wenigstens für die Säure auch zahlenmässig dargethan werden:

Das Weisse mehrerer Hühnereier wird so lange bei gewöhnlicher Temperatur gegen H_2O dialysirt, bis dass die durch Filtration von Globulin befreite Lösung beim Kochen nicht mehr gerinnt, sondern nur opalescent wird. Das ist die dialysirte Albuminlösung, die das Albumin und den Rest der nicht durch die Dialyse entfernten anorganischen Substanzen enthält.

Von der dialysirten Albuminlösung werden 34 ccm mit H_2O auf 150 ccm verdünnt. Die so erhaltene Albuminlösung repräsentirt eine ca. 0,75 proc. Albuminlösung. Sie wird in zwei Theile von je 75 ccm getheilt. Die erste Portion bildet die Albuminprobe, die zweite Portion wird schnell auf dem Wasserbad opalescent gemacht, so dass sie die Probe des aus dem Albumin entstandenen Globulins bildet.

25 ccm der Albuminprobe werden mit drei Tropfen einer bestimmten Lösung von Tropäolin 00 versetzt;

25 ccm der Globulinprobe werden ebenfalls mit drei Tropfen derselben Tropäolinlösung versetzt.

Nun wird in beide Proben aus der in Zehntelcubikcentimeter getheilten Bürette von einer 0,0625 proc. HCl gegeben.

Resultat: Die Albuminprobe gibt deutlichen Farbenumschlag mit

4,05 ccm
3,95 »
Die Globulinprobe mit 12,50 »
13,00 »
} der HCl-Lösung.

Da nun, wie schon Danilewski[1]) gezeigt hat, Albumine Säuren nicht absorbiren, so ist — und das entspricht den Thatsachen — der von der Albuminprobe verbrauchte HCl-Betrag dem trotz der Dialyse in ihr vorhandenen Alkalirest zuzuschreiben. Dieser Alkalirest (wesentlich ist ja die Na-Menge) ist aber natürlich, wie aus der Beschreibung der Herstellung der Proben hervorgeht, auch in dem in die Globulinprobe verwandelten Theile der ursprünglichen Albuminlösung vorhanden, sodass sich der vom Globulin gebundene HCl-Betrag auf:

12,75 ccm
— 4,00 »
= 8,75 ccm HCl-Lösung stellt.

1) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880, No. 51.

Somit haben die in den 25 ccm enthaltenen 0,19 g Globulin gebunden: 0,0057 g HCl — Zahlen, die nur als Anhaltspunkte dienen sollen.

Während der Säurezusatz bis zum Eintritt des Farbenumschlages der Lösung geschieht, fällt die Säure zunächst das Globulin, um es dann wieder aufzulösen; bei Eintritt des Farbenumschlages ist bereits alles Globulin wieder in Lösung.

f) Der Körper ist durch Hitze coagulirbar.

Oben habe ich (sub b) auseinandergesetzt, dass die Lösung, in der sich der Körper gebildet hatte, ihn ausfallen lässt, wenn man sie z. B. auf 0,16% Cl_2Ca-Gehalt bringt. Bringt man noch weniger Cl_2Ca hinein, so fällt in der Kälte kein Eiweiss aus, wohl aber, wenn man auf + 56° C. ungefähr erhitzt. Aber der in der Hitze ausgefallene Körper ist auch in Säuren und Alkalien unlöslich, ist coagulirtes Eiweiss.

Statt Cl_2Ca kann man auch $MgSO_4$ nehmen; man bringt die Lösung auf einen $MgSO_4$-Gehalt von ca. 1%.

Anmerkung: Dass ein nur in Alkalien und Säuren löslicher Eiweisskörper, der hitzegerinnbar ist, in alkalischer Lösung nur dann in der Hitze gerinnt, wenn Salze zugegen sind und zugleich das Alkali beseitigt wird, geht aus meiner betreffenden Abhandlung[1]) hervor. Der vorliegende Körper theilt also auch in dieser Beziehung das Schicksal aller genuinen Eiweisskörper, die ebenfalls nur dann in der Hitze gerinnen, wenn die äusseren Bedingungen — das Milieu — danach beschaffen sind.

III. Auf besondere Art gefundene Eigenschaften des Körpers.

Der erste hier zu besprechende Punkt betrifft die Rolle der Neutralsalze in den alkalischen Lösungen des Körpers. Um nicht etwas, das ich bereits sehr eingehend beschrieben habe, vollständig wiederholen zu müssen, verweise ich in Bezug auf diesen Punkt auf den betreffenden Abschnitt meiner zuletzt in dieser Zeitschrift hier publicirten Abhandlung: »Globulin ein Alkalieiweiss«, wo man in der Schilderung der betreffenden Versuche nur statt »Globulin« den hier behandelten Körper einzusetzen braucht.

Wie dort bei den Globulinen, können auch bei dem vorliegenden Körper die Neutralsalze unter Umständen, und zwar dann indirect, für die Auflösung resp. das Gelöstbleiben des

1) J. Starke, a. a. O. (Sitzungsber. München).

Körpers mit wesentlich werden. Denn wenn auch, wie in meiner Abhandlung erörtert ist, Cl Na selbst z. B. keine Spur Eiweiss zu lösen vermag, so vermag es doch die Alkalescenz von Alkali und kohlensaurem Alkali zu beeinflussen, durch Modification der Dissociationen der Alkalien zu steigern. Dem entsprach, dass eine wässerige, stark verdünnte Alkalilösung mehr Globulin auflöste, wenn Cl Na zugegen war, als wenn dieses fehlte. Dem entsprach weiter, dass ein in alkalisch reagirender Flüssigkeit erzeugter Globulinniederschlag, wenn er, unausgewaschen, in Salzlösungen eingetragen wurde, sich wenigstens partiell löste, in H_2O eingetragen aber nicht löste; bei genügender Dichte kann eben das Neutralsalz selbst mittelst minimaler Alkalimengen doch soviel Alkalescenz hervorrufen, dass sich wenigstens eine Portion Alkalieiweiss bilden kann.

Analoga hierzu finden sich nun genug in den Protokollen meiner, den vorliegenden Körper betreffenden Versuche. Insbesondere gehören hierher alle die Fälle, in denen ich Anfangs (noch ungeübt in Reindarstellung und im Ueberblicken aller der in Betracht kommenden Faktoren) notirte: »etwas« oder »ein wenig« oder »theilweise in Neutralsalzlösungen löslich«. — Nachher merkte ich allerdings, dass diese partielle Neutralsalzlöslichkeit nur so lange anhielt, als die Niederschläge des Körpers Alkalimengen, wenn auch minimalster Art, mitbrachten. Es ging mir, wie es jedem Forscher mit den Globulinniederschlägen gemeinhin ergeht: bald löst sich etwas in Salzlösungen, bald löst sich nichts darin. Sowie die Niederschläge aber alkalifrei sind, ist es ja auch mit der Salzlöslichkeit der Globuline vorbei.

Was von Dialyse-Fällen hierher gehört, wolle man im Schlussabsatz dieser Abhandlung hier nachlesen.

Der **zweite** Punkt betrifft den Schwefelgehalt des Körpers.

Der Körper enthält sicher weniger S als das Albumin, aus dem er entstanden ist. Denn seine Entstehung ist von einer sehr merklichen Entwicklung mindestens von H_2S begleitet — auf Mercaptan habe ich noch nicht untersucht.

Dass die Eiweisskörper beim Erhitzen mit H_2O Schwefel verlieren, ist durch Salkowski, Neumeister, Rubner u.A.m.

schon längst bekannt, ebenso, dass es sich dabei um gar nicht unbedeutende Schwefelmengen handelt.

Ursprünglich erhitzte man das Eiweiss mit überhitztem Wasserdampf zusammen, dann kochte man es mit H_2O, und ich selbst habe nun bemerkt, dass bereits bei Darstellung des vorliegenden Körpers mindestens H_2S ganz bemerkenswerth frei wird, also bei + 56 °C.

Entstehung des Globulins aus dem Albumin und Entweichen von H_2S sind durchaus synchrone Vorgänge. Das lässt sich einfach beweisen: Das mit dem zehnfachen H_2O verdünnte Weisse mehrerer Hühnereier wird schnell filtrirt und das Filtrat auf dem Wasserbad auf + 52° bis + 54 °C. gebracht. Man kann es eine Stunde und länger auf dieser Temperatur belassen, nie nimmt man mit der Nase oder mit über die Flüssigkeit gehaltenem, mit ammoniakalischer Bleiacetatlösung getränktem Papier die geringste Spur von H_2S wahr. Dabei ist die Lösung im Aeusseren unverändert. Nun hebt man die Temperatur der Lösung auf + 56 bis + 58 °C. Nach wenigen Minuten ist alles Albumin opalescent geworden und gleichzeitig wird der H_2S der Nase bemerkbar und schwärzt das Bleipapier.

Man kann noch so frische Hühnereier nehmen, es entweicht beim Entstehen des Körpers stets H_2S.

Natürlich kann man sich zu dem Versuch auch erst gegen H_2O dialysirter Albuminlösung bedienen, so dass dann als Ursprung des H_2S lediglich das Albumin übrig bleibt.

Quantitative S-Bestimmungen am rein dargestellten Präparat hoffe ich bald einmal mittheilen zu können.

Der dritte Punkt betrifft die Menge der aus dem Körper mittelst Säure darstellbaren, CuO in alkalischer Lösung reducirenden Substanz. Der Körper liefert, wie auch die Globuline, mehr reducirende Substanz wie die Albumine.

Ich habe mich, um die reducirende Substanz aus dem Eiweisskörper darzustellen, der Vorschriften befleissigt, die in der aus Salkowski's Laboratorium stammenden Arbeit von Krakow[1])

1) Pflüger's Archiv 1897, Bd. I.

gegeben worden sind. Ich habe also den Eiweisskörper mit 4 bis 5 proc. HCl auf dem Wasserbade auf ca. + 100° C. gebracht und nicht länger als 4 bis 5 Minuten auf der Temperatur erhalten. Schon bei 8 Minuten langem Kochen wurde Alles gestört; es bildeten sich neben Acidalbuminat Proteosen — es war gleich in der Kälte nachher in der auf alkalische Reaction gebrachten Lösung intensivste Biuretreaction vorhanden —; die Proteosen waren aber lediglich durch die prolongirte Säurewirkung erzeugt worden, denn in der ohne Säure miterhitzten Normalprobe desselben Eiweisskörpers war keine Spur Proteose nachzuweisen.

Nun untersuchte ich:

1. Ob überhaupt der aus dem Albumin entstandene Körper, mit Säure in genannter Weise behandelt, eine in alkalischer Lösung CuO reducirende Substanz liefert.

Das Weisse der Hühnereier wurde mit dem Vielfachen seines Volumens H_2O verdünnt, vom Globulin über Glaswolle abfiltrirt, das Filtrat durch Erhitzen auf ca. + 58° C. opalescent gemacht und die opalescente Lösung 8 Tage der Hitze-Dialyse (vergl. Abschnitt A vorliegender Abhandlung) unterworfen. Die danach im Dialysirschlauch gefällte Substanz wurde über Glaswolle abfiltrirt, wieder in H_2O gebracht und mit diesem gekocht, dann wieder über Glaswolle abfiltrirt. in H_2O gebracht, gekocht etc. — das geschah achtmal — und endlich in zwei Portionen getheilt: die eine wurde mit H_2O, die andere mit 4,56 proc. HCl zusammen, beide auf demselben Wasserbad, für 5 Minuten auf ca. + 95° C. gehalten. Nach dem Abkühlen wurden beide auf alkalische Reaction gebracht und mit Fehling's Lösung auf reducirende Substanz untersucht.

Während die Wasserprobe weder direct noch binnen 48 Stunden eine Reduction des CuO zeigte — sie veränderte überhaupt nicht die Farbe —, lieferte die mit HCl behandelte Probe sofort Farbenumschlag in Grün und nach einigen Stunden ein schönes orangefarbenes Depôt am Boden des Glases.

Da — vergleiche die Normalprobe — in der analysirten Eiweissaufschwemmung keine reducirende Substanz vorhanden

war, da ferner mit Säure in reducirende Substanz transformirbare oder solche abspaltende Beimengungen ausgeschlossen waren — es wurden Papierfilter vermieden und Mörner's Ovomucoïd muss bei dem Herstellungsverfahren der Lösungen entfernt worden sein[1] —, und da die benutzte Fehling'sche Lösung darauf hin geprüft war, dass sie nicht von selbst beim Kochen reducirte —, so muss die gefundene reducirende Substanz aus dem Globulin, das aus dem Albumin gebildet war, entstanden sein!

2. Wollte ich wissen, ob aus dem Albumin ebensoviel reducirende Substanz zu erhalten ist, wie aus dem mittelst desselben Albumins hergestellten Globulin.

Es erwies sich hier als das praktischste Verfahren, auf die Reindarstellung von Albumin und in Globulin transformirtem Albumin zu verzichten, und lieber dafür vergleichende Versuche, auf Probe und Gegenprobe beruhend, anzustellen.

Die Experimente bestanden demnach im Princip in Folgendem: Das Weisse von z. B. vier Hühnereiern wird mit H_2O verdünnt, vom Globulin abfiltrirt und das Filtrat halbirt. Die eine Hälfte gibt die Normalprobe, die andere wird schnell durch Erwärmen »opalescent« gemacht. Dann werden beide mit derselben Menge derselben HCl-Lösung versetzt, auf dem Wasserbad gleichlange und gleichhoch erhitzt, erkalten lassen und, nach Abfiltriren von etwa ausgefallenem Eiweiss, mit Fehling'scher Lösung auf den Gehalt an reducirender Substanz untersucht.

Unter solchen Bedingungen müssen Ovomucoïdgehalt und Gehalt an präformirter Glykose in beiden Proben gleich sein; auch enthielten beide Proben gleichviel Albumin (nur ist dieses in der opalescent gemachten Probe in Globulin verwandelt) und anorganische Substanzen von Haus aus. Sollte sich desshalb überhaupt in den Mengen reducirender Gesammtsubstanz in beiden Proben eine Differenz herausstellen, so kann diese nur auf diesbezüglich verschiedenem Verhalten des Albumins und des aus ihm entstandenen Globulins beruhen.

---

1) Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 18.

Beispiele:

I. 50 g Eierklar cum H_2O ad 300 g. Filtration.

Vom Filtrat: 100 ccm + 20 ccm 25proc. HCl = Normalprobe;
» » 100 » (vorher rasch »opalescent« gemacht, abgekühlt) + 20 ccm 25proc. HCl = Opalprobe.

Beide Proben 4 Minuten auf + 90° C. erhitzt; beide repräsentiren eine 4,2proc. HCl-Lösung.

Vom ausgefallenen Eiweiss wird, nachdem die saure Reaction der Proben bis auf ein Minimum abgestumpft ist, abfiltrirt.

Jedes Filtrat macht, mit seinen Waschwässern vereinigt, 360 ccm.

Nun brauchen 10 ccm derselben, mit H_2O aufs Zehnfache verdünnten Fehling'schen Lösung zur Reduction:

von der Normalprobe:		von der Opalprobe:	
	4,4 ccm		3,2 ccm
	4,3 »		3,2 »

Angenommen, 1 ccm der unverdünnten Fehling'schen Lösung brauche zur Reduction 0,005 g Glykose, so hätte 1 g des normalen Eierklaren (ohne Globulin) 0,0248 g reducirende Substanz geliefert (in Glykose ausgedrückt) und 1 g des opalescent gemachten Eierklaren: 0,0337 g.

II. 59,5 g Eierklar cum H_2O ad 500,0 g. Filtration.

Vom Filtrat: 240 ccm + 60 ccm 25proc. HCl = 300 ccm Normalprobe;
» » 240 » (rasch vorher »opalescent« gemacht u. abgekühlt) + 60 ccm 25proc. HCl = 300 ccm Opalprobe.

Beide Proben auf + 90° C. 5 Minuten lang; beide repräsentiren eine 5proc. HCl-Lösung.

Vom ausgefallenen Eiweiss wird, nachdem die saure Reaction bis auf ein Minimum abgestumpft ist, abfiltrirt.

Jedes Filtrat macht, mit seinen Waschwässern vereinigt, 667 ccm.

Nun brauchen 10 ccm derselben Fehling'schen Lösung (6 ccm Original-Fehling mit H_2O ad 100 ccm) zur Reduction:

von der Normalprobe:	von der Opalprobe:
2,8 ccm	2,2 ccm
(wenn binnen 10 Sec. 8 Tropfen der Lösung in den Fehling fallen.)	(dieselbe Eintropfgeschwindigkeit wie nebenan.)
3,3 ccm	2,6 ccm
(wenn binnen 10 Sec. 10 Tropfen der Lösung in den Fehling fallen.)	(dieselbe Eintropfgeschwindigkeit wie nebenan.)

Natürlich sind die oberen, die geringeren Werthe die richtigeren. Angenommen, 1 ccm der unverdünnten Fehling'schen Lösung werde durch 0,005 g Glykose reducirt, so hätte 1 g des normalen Eierklaren (ohne Globulin) 0,0248 g reducirende Substanz

geliefert (in Glykose ausgedrückt) und 1 g des opalescent gemachten Eierklaren: 0,0317 g.

Und so ergaben noch zwei analoge Experimente dasselbe Resultat. Ich wiederhole nur, dass man sich aber streng an die Vorschrift halten muss, also die Proben nur 4 bis 5 Minuten lang als 4 bis 5 proc. HCl-Lösungen kochen darf. So wählte ich bei noch einem weiteren Experiment die Proben von nur 1,4 proc. HCl-Gehalt und kochte sie 20 Minuten lang; hier gaben Normal- und Opal-Proben ganz gleiche Zahlen an reducirender Substanz: die Säure war hier wieder zu schwach gewesen.

Zusammenstellung der Resultate.

Normalprobe I	= 0,0248	g reducirende Substanz pro 1 g Eierklar
» II	= 0,0248	» » » » » »
Mittel	= **0,0248**	g reducirende Substanz pro 1 g Eierklar
Opalprobe I	= 0,0337	» » » » » »
» II	= 0,0317	» » » » » »
Mittel	= **0,0322**	g reducirende Substanz pro 1 g Eierklar.

Mithin lieferte das beim Opalescentwerden des Eierklaren aus dem Albumin entstehende Globulin ein Plus von: 0,0322 — 0,0248 = **0,0074** g reducirender Substanz (in Glykose ausgedrückt) pro 1 g Eierklar (ohne präformirtes Globulin), oder **0,74** g pro 100 g Eierklar.

Wie oben ersichtlich, lieferten 100 g normales Eierklar (ohne präformirtes Globulin) mit Säure gekocht: 2,48 g reducirende Substanz (in Glykose ausgedrückt); das ist die Glykose des Hühnereierklaren und die aus dem Ovomucoïd vor Allem abgespaltene reducirende Substanz. Sowie aber das Albumin in Globulin transformirt wird, vermehrt sich diese Menge reducirender Substanz um: 0,74 g (in Glykose ausgedrückt). Dieses Plus kann nur aus dem gebildeten Globulin stammen, und es ist ein recht erhebliches — fast ein Drittel des normaler Weise Erhaltenen —, weil die Menge des aus Albumin entstandenen Globulin's ebenfalls eine grosse ist; das Ovoalbumin macht ja den weitaus grössten Theil des Gesammteiweisses des Klaren der Hühnereier aus.

Anmerkung: Die Titrationen mit Fehling'scher Lösung liessen sich sehr gut anstellen, weil die Proben durch das Kochen mit der relativ starken Säure fast alles Eiweiss hatten fallen lassen; es waren die zu analysirenden Filtrate fast völlig eiweissfrei — Brücke's Lösung lieferte nur manchmal eine leichteste Trübung. Trotzdem also Normalproben wie Opalproben während des Versuches dann alles Eiweiss in festen Zustand übergehen liessen, lieferten die letzteren gleichwohl mehr reducirende Substanz als die ersteren. Das durch Kochen mit Säure gefällte Eiweiss war eben in beiden Klassen von Proben ein verschiedenes! Es war in den Normalproben aus Albumin, in den Opalproben aus Globulin hervorgegangen (also aus erst transformirtem Albumin). Für die Richtigkeit dieser Erwägung gibt es einen anderen deutlichen Beweis: Beim Opalescentwerden des Eierklaren, also bei der Entstehung des aus dem Ovoalbumin hervorgehenden Globulins, wird H_2S frei (vergl. oben). Der dadurch bewirkte Geruch bleibt in den Opalproben bestehen auch dann noch, wenn sie mit HCl gekocht waren. In den Normalproben hingegen, die doch bis auf das Opalescentmachen sonst genau wie die Opalproben behandelt wurden, trat der Geruch von H_2S niemals auf, auch nicht, wenn sie mit HCl gekocht worden waren (wobei sie ja ebenfalls alles Eiweiss fest werden liessen). — Wäre das Eiweiss der Proben durch das Kochen mit Säure nicht ausgefallen, so hätte ich mir mit der Dialyse geholfen. Ich hätte dann von jeder Probe m Cubikcentimeter, nach Herstellung alkalischer Reaction, gleichlange, bei gleichgrosser Pergamentpapierfläche gegen gleichviel Aussenwasser dialysirt und die Aussenwässer auf ihren Gehalt an reducirender Substanz verglichen.

Das in Globulin transformirte Albumin liefert also beim Kochen mit Säure mehr reducirende Substanz wie das **nicht** transformirte Albumin.

C. Die Verhältnisse bei der Transformation des Albumins in den Körper.

Aus dem Albumin des Eierklaren entsteht das Globulin nur dann, wenn die Lösung des natürlichen Albumin's das physikalisch-chemische System repräsentirt, wie es eine bei gewöhnlicher Temperatur gegen H_2O dialysirte oder eine mit dem Vielfachen ihres Volumens H_2O verdünnte, natürliche Albuminlösung darstellt: Es muss in der Lösung natürlichen Albumins, bei sehr geringer Salzdichte, leicht alkalische Reaction bestehen — und nun das Ganze auf ca. + 56 °C. erhitzt werden.

Ist zu viel Neutralsalz vorhanden, so coagulirt bekanntlich die Albuminlösung beim Erhitzen, d. h. sie liefert ein in allen Lösungsmitteln so gut wie völlig unlösliches Eiweiss.

Sind Alkali und Salz total entfernt, so liefert die erhitzte Albuminlösung wiederum bloss coagulirtes Eiweiss.

Ersteres ist allgemein bekannt, Letzteres aber wird so bewiesen:

Eine mit dem vielfachen H_2O verdünnte Albuminlösung wird, nach Entfernung ausgefallenen präexistirenden Globulins durch Filtriren, z. B. bei einer Temperatur von + 56° C. »opalescent«. Bei + 54° C. also bleibt sie unverändert; man kann sie also auch bei + 54° C. gegen H_2O dialysiren, ohne Opalescenz hervorzurufen. Wird nun eine solche Lösung vier Wochen lang, Tag und Nacht bei + 54° C. gegen täglich erneutes H_2O dialysirt, so resultirt eine natürliche Albuminlösung: Diese ist im Aussehen destillirtem Wasser gleich, Albumin und das mit diesem verbundene Kalkphosphat lässt sich in ihr nachweisen, hingegen keine Spur Alkali, Neutralsalze, Glykose u. dergl. mehr. — Wird diese Albuminlösung auf + 56° C. erhitzt, so fällt alles Albumin aus und zwar als coagulirtes Eiweiss, unlöslich in H_2O, Neutralsalzlösungen, Alkalien und Säuren.

Alkali darf also nicht fehlen, es darf aber auch nicht zuviel davon da sein: setzt man der mit H_2O verdünnten natürlichen Albumiulösung Alkali zu, so bildet sich beim Erhitzen keine opalescente Lösung, sondern eine wasserklare Lösung von Alkalialbuminat; setzt man aber der mit H_2O verdüunten. natürlichen Albuminlösung gleichzeitig etwas Alkali (z. B. Na_2CO_3) und etwas Neutralsalz der Alkalien zu, dann bildet sich beim Erwärmen des Ganzen wieder die Lösung des Globulins, die »opalescente« Lösung.

Also sind Folgendes die Bedingungen für die Entstehung unseres Körpers: Nothwendig ist die Gegenwart natürlichen Albumins in wässeriger Lösung und dieses bei Gegenwart von etwas Alkali und ganz wenig Neutralsalz der Alkalien; je mehr Alkali da ist, um so mehr muss relativ auch Neutralsalz der Alkalien vorhanden sein. Und zu alle diesem gehört nun die Temperatur von mindestens + 56° C. oder — bei Gegenwart von mehr Alkali und mehr

Salz — eine höhere, aber stets unter + 100°C. gelegene Temperatur.

Unter diesen Bedingungen bildet sich der Körper und ist dann als Alkali-Eiweissverbindung in der Lösung enthalten. Letzteres geht nicht nur aus der Summe der von mir beschriebenen Eigenschaften des Körpers hervor, sondern es lässt sich auch direct beweisen.

Beweis: Hat man die mit H_2O verdünnte natürliche Albuminlösung durch Erhitzen auf + 56°C. opalescent gemacht, und dialysirt man dann die »opalescente« Lösung in der Hitze gegen H_2O (vergl. Abschnitt A), so ergibt die Untersuchung der Aussenwässer von dieser Hitzedialyse Folgendes: Erst gehen eine Zeit lang, neben Alkali, alle möglichen anderen Krystalloide fort, also Chloride, Glykose etc.; das hört aber bald auf, und man findet dann im Aussenwasser lediglich Alkali. Untersucht man in diesem Stadium (Stadium I = Aussenwasser lediglich Alkali) den Inhalt des Dialysirschlauches, so findet man dort den Eiweisskörper noch total gelöst vor.

Bei weiterer Dialyse geht immer lediglich noch Alkali in das Aussenwasser über und endlich hat auch das aufgehört (Stadium II = Aussenwasser enthält auch kein Alkali mehr, bleibt also H_2O): In diesem Stadium ist der Eiweisskörper im Inneren des Dialysirschlauches total gefällt und in H_2O suspendirt.

Also war der Körper nur dank des Alkalis gelöst, er war als »Alkali-Eiweiss« in Lösung.

Was ist das nun für Alkali?

1. Methode: Ich entnahm im Stadium I (Körper in Lösung und die Lösung gibt bei der Hitzedialyse lediglich Alkali ab) dem Inneren des Dialysirschlauches 200 ccm der Lösung des Körpers. Die 200 ccm wurden in einen Apparat gebracht, durch den ich kohlensäurefreie Luft langsam hindurchsaugte. Dabei passirte die Luft erst ein KOH-Gefäss, dann die genannten 200 ccm der opalescenten Lösung und von da ab eine geneigte, ca. $1^1/_2$ m lange, mit Barytwasser beschickte Glasröhre. Wenn

so eine Weile CO_2-freie Luft durchgesaugt worden war, floss mittelst einer Hahnvorrichtung eine stärkere Säure in die opalescenten 200 ccm ein. Wenn in den Letzteren Carbonate vorhanden waren, hätte sich bei fortgesetztem Durchsaugen CO_2 der an sich kohlensäurefreien Luft beimengen müssen und in der Röhre dann die Trübung von Barumcarbonat auftreten. Ich habe aber dabei niemals die leiseste Trübung der Barytlösung erhalten. Und da, wenn ich als Gegenprobe künstlich erst etwas Alkalicarbonat zu den 200 ccm hinzugesetzt hatte, der Apparat beim Säurezusatz sehr wohl den CO_2-Nachweis erbrachte, so kann man wohl sagen, dass in der Lösung kohlensaure Alkalien nicht vorhanden waren.

Das ebengenannte Resultat wird durch das Folgende sofort bestätigt:

2. Methode: Ich wartete, bis Stadium I erreicht war, also im Aussenwasser bei der Hitzedialyse lediglich Alkali noch auftrat. Und nun untersuchte ich, während allmählich aus Stadium I Stadium II wurde, alle Aussenwässer der Hitzedialyse qualitativ auf das Alkali. Dabei ergab sich Folgendes:

Die lediglich noch Alkali enthaltenden Aussenwässer lieferten:
mit Bleiacetat einen weissen, in NH_4 unlöslichen und in HNO_3 direct löslichen Niederschlag;
mit $AgNO_3$ einen gelben Niederschlag;
mit HNO_3 und molybdänsaurem Ammoniak einen gelben Niederschlag, direct löslich in Ammoniak;
mit Salmiak, Ammoniak und Magnesiumsulfat Krystalle in Sargdeckelform;
mit Cl_2Ca einen in Essigsäure löslichen Niederschlag;
und da zu alledem das Aussenwasser gegen Phenolphthaleïn und Lackmus alkalisch reagirte und auch beim Eindampfen nichts ausfallen liess, — so enthielten eben diese Aussenwässer dreibasisches Alkaliphosphat.

Carbonate und Kalk konnte ich auch hier niemals nachweisen.

Anmerkung. Bei der Probe auf Kalk mittelst oxalsaurem Ammon entstand, nie direct, wohl aber manchmal im Verlaufe von 24 Stunden ein

ganz kleiner Niederschlag. Der erwies sich aber als ein Niederschlag von Natrium-Ammonium-Phosphat, erzeugt aus dem freien Ammoniak der Oxalatlösung und dem Alkaliphosphat des Aussenwassers.

Nun ist das bei der Hitzedialyse im Aussenwasser nachgewiesene Alkaliphosphat kein im Eierklaren präformirtes, sondern ein im Laufe der Versuche erst neu entstandenes. Denn im Aussenwasser der natürlichen, bei gewöhnlicher Temperatur gegen H_2O dialysirten Albuminlösung lassen sich Phosphorsäure und Kalk nicht nachweisen, sondern nur Carbonate.

Nun bildet sich aber Alkaliphosphat, wenn in der Hitze Alkalicarbonate auf phosphorsauren Kalk einwirken. Und da das Albumin phosphorsauren Kalk enthält und die betreffenden Lösungen alle noch kohlensaures Alkali enthalten, so sind die Bedingungen geliefert, unter denen in der Hitze Alkaliphosphat entstehen muss!

Anmerkung. Bei den Versuchen ist nur nöthig, garantirt neutral reagirendes Wasser zu verwenden; das meiste destillirte H_2O kommt, wenn es ungeprüft verwendet wird, eine Spur sauer zur Verwendung. Dann bekommt man sofort Kalk und Phosphorsäure aus der Einwirkung des sauren Wassers auf das Kalkphosphat des Albumins und der so bewirkten Bildung sauren phosphorsauren Calciums.

Soviel über die Bedingungen und über die Verhältnisse beim Entstehen des Körpers. Das Wesentliche scheint mir auch hier, wie bei den Globulinen überhaupt, die Rolle des Alkalis zu sein, und dass uns der Körper gleich als »Alkali-Eiweiss-Verbindung« entgegentritt. Bei seiner Reindarstellung handelt es sich dabei um Alkaliphosphat, was aber eben lediglich einen Specialfall des überhaupt in verdünnten Alkalien löslichen Körpers darstellt.

Ist der unter diesen Bedingungen und Verhältnissen entstehende Körper ein einheitlicher? — Ich glaube, dass das, — auch ohne Anstellung von Elementaranalysen, die noch dazu bei genuinen Eiweisskörpern auch nicht immer genügende Anhaltspunkte geben — auf Grund Alles des Beschriebenen angenommen werden muss. In dem jahrelangen Gesammtverlaufe meiner Studien habe ich auch nicht ein einziges

Mal eine Thatsache gefunden, die die Gegenwart von mehr als einem Eiweisskörper auch nur nahelegte. Im Gegentheil! Die Verhältnisse des »Aussalzens« mittelst ClNa etc. scheinen mir direct zu beweisen, dass hier ein Körper vorliegt: in der vom ausgesalzenen Eiweiss abfiltrirten Flüssigkeit liess sich niemals eine Spur Eiweiss nachweisen. Nimmt man hinzu, dass die Eiweissniederschläge immer aus Eiweiss bestanden, das im Ganzen noch coagulirbar war — so dass die Beimengung »nicht-hitzegerinnbaren« Eiweisses ausgeschlossen ist — so müsste man schon eine ganz neue Klasse genuiner, hitzecoagulabler Eiweisskörper aufstellen, wenn man hier noch an etwas anderes als Globulin denken wollte.

Es entsteht also unter den geschilderten Umständen aus dem Albumin dann, wenn überhaupt Globulin entsteht, auch **lediglich** Globulin!

Schlussbetrachtung.

Zusammenfassung der Resultate.

Wenn eine mit dem Vielfachen ihres Volumens H_2O verdünnte Albuminlösung auf + 56° C. und mehr erhitzt wird, nachdem vorher das präexistirende Globulin durch Filtration entfernt worden war, so enthält sie einen Eiweisskörper von folgenden Eigenschaften:

1. Er ist fällbar durch Einleiten von CO_2;
2. » » » » Ansäuern;
3. » » » » Zusatz ganz kleiner Mengen von alkalischen Erdsalzen;
4. er ist fällbar durch Dialyse;
5. er ist aussalzbar durch $MgSO_4$, ClNa, ClK;
6. er ist löslich in verdünnten Alkalien, ganz verdünnten Säuren, und zwar unter Absorption derselben;
7. er ist unlöslich in H_2O und verdünnten Neutralsalzlösungen; er löst sich aber in Letzteren, sowie eine Spur Alkali zugegen ist;

8. er ist in saurer Lösung gegen die Gegenwart von Salzen empfindlich, in alkalischer Lösung ist er das nicht, solange aussalzende Salzmengen und sich mit Alkalien chemisch umsetzende Salze vermieden werden;
9. die Neutralsalze spielen unter denselben Umständen eventuell bei seiner Lösung respective Fällung eine Rolle, unter denen sie es eventuell bei den Globulinen[1]) thun;
10. er enthält weniger Asche als das Albumin;
11. er enthält sicher weniger Schwefel als das Albumin;
12. er liefert sicher mehr CuO in alkalischer Lösung reducirender Substanz, wenn er mit Säure gekocht wird, als das Albumin;
13. er enthält sicher mehr H_2O als coagulirtes Eiweiss;
14. er ist sicher noch hitzecoagulationsfähig;
15. er liefert stets opalescente Lösungen wie alle Globuline.

Dieses Ensemble der Thatsachen lässt sich, zumal es sich um einen hitzecoagulablen Eiweisskörper handelt, gar nicht anders zusammenfassen als mit dem Namen: Globulin.

Resultat: Eine mit dem Vielfachen ihres Volumens H_2O verdünnte natürliche Albuminlösung verwandelt bei + 56° C. ihr sämmtliches Albumin in Globulin.

Anhang.

Indem ich betreffs der physikalisch-chemischen Erklärungen der an dem Körper geschilderten Lösungs- und Fällungsreactionen auf meine zuletzt in dieser Zeitschrift hier erschienene Globulinabhandlung verweise, möchte ich folgenden Punkt noch besprechen: Wenn die mit viel H_2O verdünnte Albuminlösung — nach Entfernen des präexistirenden Globulins durch Filtration — auf + 56° C. erwärmt ist, und die dadurch nun opalescent gewordene Lösung dann in der Hitze solange gegen H_2O dialysirt worden ist, bis dass sie nur noch Alkali an das Aussenwasser abgibt, — dann ist weder in der Lösung noch im Aussenwasser Carbonat nachzuweisen, sondern nur Phosphat. Das Letztere ist in der Hitze aus dem Carbonat des Eierklaren und dem Kalkphosphat des Albumins hervorgegangen.

Dabei besteht nun die Frage, ob das Alkaliphosphat schon beim Opalescentmachen der Lösung entstand, oder ob es erst durch das mehrfache

1) J. Starke, Globulin ein Alkalieiweiss. Zeitschr. f. Biol. Bd. 40 S. 419.

Erhitzen bei der für die Reinigung nöthigen Hitzedialyse entstand. Sollte es erst im letzteren Falle entstehen, so wäre in der gereinigten Lösung des gebildeten Globulins das Letztere allerdings als Alkaliphosphatverbindung vorhanden, in der noch ungereinigten, soeben erstgeschaffenen Lösung aber als Alkalicarbonatverbindung (denn dass es da auch schon als Alkalieiweissverbindung enthalten ist, beweisen sämmtliche Reactionen der eben opalescent gemachten Lösung). Möge es sich aber nun um Carbonat oder Phosphat handeln, ausgeschlossen sind durch das Erhitzen Bicarbonat und Diphosphat, denn durch Erhitzen geht das ja im Eierklaren sicher merklichst vorhandene Bicarbonat unter Entweichen von CO_2 in Carbonat über. Diese Erwägungen enthalten die folgende principiell wichtige Thatsache: Durch Erhitzen entstehen aus schwächer alkalischen, der Zersetzung durch H_2O unterworfenen Bicarbonaten (Berthelot), die stärker alkalischen, der Zersetzung durch H_2O nicht unterworfenen Carbonate. Das kann nicht nur, das muss der Fall sein. Das Erhitzen schafft also auch in Bezug auf das Alkali in jedem Falle neue Bedingungen. Diese Erwägung ist nothwendig, um zu begreifen, dass das vielfache Verdünnen mit H_2O des natürlichen Eierklaren zum Ausfall der Globuline führt, dass aber ein beim Erhitzen dieser Lösung neu entstehendes Globulin dann wiederum genügend unzersetztes Alkali vorfindet, um gelöst bleiben zu können! Das präexistirende Globulin des Eierklaren befindet sich in einem Milieu, dessen Alkalescenz das Product mehrerer Faktoren und eine labile ist; sie beruht auf Carbonat-, auf Bicarbonatanwesenheit und auf Anwesenheit von Neutralsalzen der Alkalien, die wiederum die Dissociation der Salze der CO_2 modificiren und somit auch die Alkalescenz der ganzen Lösung. Wird die Mischung mit viel H_2O verdünnt, so muss durch Abnahme der Salzdichte und durch die Zersetzung der Bicarbonate durch das Wasser die Alkalescenz der Lösungseinheit, also des Cubikcentimeters Lösung, beträchtlich sinken: Globulin fällt aus. Wird aber die verdünnte Lösung erhitzt, so wird das Bicarbonat zum viel stärker alkalisch reagirenden, der Wasserzersetzung nicht unterworfenen Carbonat; also sind wieder neue, für die Lösung von Globulin, wenn solches wieder vorhanden, günstigere Bedingungen geschaffen.

Diese das kohlensaure Alkali betreffenden Vorgänge machen auch begreiflich, dass bei der Hitzedialyse der opalescenten Lösungen so lange und so bemerkenswerth noch Alkali in dem Aussenwasser erscheint, wie man es nach der Prüfung der Alkalescenz der Albuminlösung vor dem Opalescentmachen gar nicht erwartet hätte.

Endlich muss noch Einiges über das Fällen von Globulinen mittelst Dialyse gesagt werden.

Ob eine Globulinlösung durch Dialyse gegen H_2O gefällt wird, und ob das bei gewöhnlicher Temperatur oder erst bei Anwendung von Hitzedialyse geschieht, alles das hängt vor allem vom Milieu ab, in dem sich das Globulin befindet.

Nach den in meiner Abhandlung »Globulin, eine Alkalieiweissverbindung« mitgetheilten Versuchen, lässt sich ein erster Punkt feststellen: Eine

Globulinlösung, die alkalisch reagirt, wird am leichtesten durch Dialyse gegen H_2O dann gefällt, wann sie ihre Alkalescenz zum guten Theil wenigstens dem Einfluss von gegenwärtigen Alkalineutralsalzen auf das Alkali der Lösung verdankt. Das gilt vor allem von den natürlichen Eiweisslösungen (Eierklar, Blutserum etc.); hier wird die Alkalescenz nicht allein von den Mengen gegenwärtiger Carbonate und Bicarbonate der Alkalien bestimmt, sondern zugleich von den anwesenden Alkalineutralsalzen, die den Dissociationsgrad der genannten Alkalien (siehe meine Globulinarbeit) in einem Sinne beeinflussen, dass die Alkalescenz der Lösung erhöht wird. Dem entspricht die ganz allgemeine Erfahrung, dass natürliche Eiweisslösungen bei der Dialyse gegen H_2O bei gewöhnlicher Temperatur ohne Weiteres ihr Globulin ausfallen lassen.

Sowie man an mehr weniger künstliche Globulinlösungen mit der Dialyse herantritt, wird das Alles mit einem Schlage anders, der Effect der Dialyse ein viel unsicherer. Am unsichersten war er da, wo ich rein alkalische Globulinlösungen, z. B. in verdünnter NaOH, bei gewöhnlicher Temperatur gegen ein Wasser dialysirte, das nicht allein destillirt war, sondern für das ich die Garantie übernehmen konnte, dass es nicht eine Spur sauer reagirte (auch wenn 2 l davon auf 10 ccm eingedampft waren).

Zwischen den beiden Fällen — natürliche Eiweisslösungen, rein alkalische Eiweisslösungen — liegt nun das ganze Gross der intermediären, inconstanten Fälle. Um diese zu verstehen, muss man zunächst den Status präsens und die Aetiologie des anorganischen Milieu's eines jeden Falles besonders untersuchen. Und bei dieser Untersuchung sind zwei Punkte principiell zu berücksichtigen: Der erste betrifft den Salzgehalt der alkalischen Globulinlösung — das folgt aus dem schon Mitgetheilten —, und der zweite betrifft die specifische Natur des betreffenden Alkalis und seine Menge einerseits, andererseits aber auch Menge und Natur des gleichzeitig gegenwärtigen Neutralsalzes. Hier ist besonders die Natur des Neutralsalzes wichtig. Von den Neutralsalzen der Alkalien wissen wir, dass sie in ihrer Lösung gegenwärtige Säuren und Alkalien stark beeinflussen; diese Salze sind nämlich (und alles das hängt zusammen) selbst in wässriger Lösung stark dissociirbar. Das wird aber in der physikalischen Chemie sofort anders und viel unklarer, wenn es sich um andere Neutralsalze, insbesondere um Salze zweibasischer Säuren handelt, die an sich in wässriger Lösung viel weniger dissociirbar sind. Es ist daher etwas Anderes, ob man eine Globulinlösung, die neben 0,05 % Na_2CO_3 5 % ClNa enthält, bei gewöhnlicher Temperatur gegen H_2O dialysirt, oder ob man das mit einer Globulinlösung vornimmt, die neben 0,05 % Na_2CO_3 z. B. 5 % $MgSO_4$ enthält! Nach den von mir entwickelten Anschauungen wird im ClNa-Fall die Dialyse gegen H_2O einen Ausfall geben (besonders, wenn man der Carbonatsalzlösung so viel Globulin zur Auflösung bot als sie überhaupt aufnehmen konnte), im $MgSO_4$-Fall aber wahrscheinlich nicht (auch wenn ihr so viel Globulin geboten wurde, als sie nur lösen konnte) oder doch einen viel geringeren Ausfall. Ein Fall der neueren Literatur bestätigt diese Auffassung in überraschender Weise:

Marcus[1]) hatte durch Sättigen mit $MgSO_4$ Globulin gefällt (aus Serum) und dialysirte den erhaltenen Eiweissniederschlag lange Zeit gegen H_2O. Im Dialysator aber blieben 80% des Globulins in alkalisch reagirender Lösung und nur 20% im festen Zustande, obwohl das Salz anscheinend total entfernt war. Der Fall ist physikalisch-chemisch so zu erklären: Im Eiweissniederschlag waren Globulin, Alkali und $MgSO_4$; in dem Maasse als H_2O hinzukommt, bildet sich eine alkalische Lösung. Die alkalische Lösung besitzt eine Alkalescenz, die im Wesentlichen von der Alkalimenge abhängt, vom gegenwärtigen Salze aber weniger, da dieses als Salz zweibasischer Säure selbst relativ wenig in H_2O dissociirbar ist. Es wird in Folge dessen die Entfernung des Salzes die Alkalescenz wenig beeinflussen und somit auch die Menge gelösten Globulins nur wenig modificiren. Somit bleibt das Globulin, so lange die Flüssigkeit im Dialysator alkalisch reagirt, zum grösseren Theil ruhig in Lösung, wenn auch das $MgSO_4$ in das Aussenwasser wandert. Das war thatsächlich der Fall.

Ich denke, dass das Gesagte einigermaassen genügt, die Verschiedenheiten, die man beim Dialysiren von Globulinlösungen bei gewöhnlicher Temperatur gegen H_2O unter die Hände bekommt, zu erklären oder wenigstens zu begründen. Deshalb also liegt noch kein Grund vor, besondere Sorten von Globulinen anzunehmen; ein Globulin genügt für alle Fälle.

Das war die eine grosse Gruppe von Fällen der Dialyse, bei denen Globulin ausfallen kann. Ist Letzteres thatsächlich der Fall, so handelt es sich also zuletzt immer darum, dass die betreffende zu dialysirende Globulinlösung ihre Alkalescenz der Einwirkung von Alkalineutralsalzen auf das vorhandene Alkali (Alkalicarbonat und Bicarbonat) verdankte. Geht dann das Salz fort, so sinkt die Alkalescenz, und das Globulin fällt aus, ebenso gut als wenn man die Alkalescenz bei erhaltenem Neutralsalzgehalt durch Säure vermindert hätte.

Daneben besteht aber noch eine andere Art von Wirkung der Dialyse, ohne die der ganze Verlauf der beschriebenen Hitzedialyse gar nicht denkbar wäre: Die Dialyse kann unter Umständen direct die Verbindung »Alkali-Eiweiss« in die Bestandtheile »Globulin« und »Alkali« zerlegen! Diese Zerlegung kann erreicht werden, die alkalische Globulinlösung mag zusammengesetzt sein wie sie will, wenn besonders energisch dialysirt wird, also z. B. in der Hitze. Aber auch sonst kann sie mit unterlaufen, bei grossen Wassermassen, sehr dünnem Papier, höherer

---

1) Marcus, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 28, 5/6, S. 559. — Da $MgSO_4$ im Ueberschuss zunächst vorhanden war, wurde durch dasselbe zunächst das Alkali nicht in unlösliche Verbindungen übergeführt. Andererseits sind die eventuell bei genügender Verdünnung der $MgSO_4$-Lösung durch die Dialyse entstehenden Doppelcarbonate des Mg und Na (oder K) bei weiterer Dialyse durch H_2O zerlegbar, wobei wieder globulinlösendes Alkalicarbonat in Lösung geht.

Aussentemperatur im Hochsommer. Sowie die Dialyse einen gewissen hohen Energiegrad erreicht, tritt diese Zerlegung ein, die Alkalescenz der ihr unterworfenen Globulinlösung mag noch so unabhängig von Salzen sein etc.

Ohne die Annahme der letzteren Art von Zerlegung des »Globulin-Alkalis« ist das zweite Stadium meiner Hitzedialyse, das unzweifelhaft besteht, unverständlich. Praktisch kommt diese Art von Zerlegung durch Dialyse weniger in Frage, weil gewöhnlich die Dialyse dazu viel zu wenig energisch ist.

Leuben-Riesa a. d. Elbe, Juli 1900.

Die Zusammensetzung der Asche des Neugeborenen und der Muttermilch.

Von

Dr. **Cornelia de Lange** aus Amsterdam.

Die Untersuchungen von Hugounenq und von Camerer jun. und Söldner[1]) haben die bekannte Hypothese Bunge's von der Uebereinstimmung des Verhältnisses der anorganischen Stoffe im Gesammtorganismus des Säuglings und der betreffenden Milch deutlich widerlegt. Da sich aus meinen Analysen derselbe Schluss ziehen lässt (Inauguraldissertation, Amsterdam 1897, vgl. Maly's Jahresbericht 1897) und meines Wissens keine anderen Untersuchungen über dieses Thema bestehen, so möchten dieselben vielleicht von einigem Interesse sein und erlaube ich mir, sie hier mitzutheilen. Da die Art der Verarbeitung des Materials im Ganzen mit der Methode der Aschenbestimmungen Camerer's und Söldner's übereinstimmte, so will ich auf die Beschreibung derselben verzichten und nur die Aufmerksamkeit auf einige Abweichungen lenken.

Die Muttermilch war Mischmilch von 33 Frauen aus der städtischen Gebäranstalt und der Hebammenschule und wurde gesammelt vom vierten bis zum zehnten Tage post partum. Die Mischmilch von zehn dieser Frauen, 306 g, diente zur Bestimmung der Alkalien; in der Milch der übrigen 23 Frauen, 632,67 g,

1) Zeitschr. f. Biol. 1900, Bd. 39 H. 2.

wurden die übrigen Basen und das Chlor bestimmt. Das ausgetragene Kind, männlichen Geschlechts, kam asphyctisch zur Welt, der Nabelstrang wurde unmittelbar nach der Geburt abgebunden. Trotz Schulze'schen Schwingungen und weiteren Versuchen zur Wiederbelebung starb es nach einigen Minuten. Nach Entfernung der Vernix caseosa und des Nabelstrangrestes bis auf zwei Fingerbreite vom Nabel betrug das Gewicht 2680 g. Das Kind wurde sehr sorgfältig zerkleinert und genau darauf geachtet, dass keine Verunreinigung mit Eisen stattfinden konnte. Das Meconium wurde nicht aus dem Darme entfernt.

Rücksicht wurde genommen auf die Arbeiten von H. Behaghel, v. Adlerskron[1]), von Strecker[2]) und von H. Rose[3]) und dadurch Fehler in der Bestimmung der Alkalien und des Chlors vermieden. Der mit der Acetatmethode erhaltene Niederschlag von $FePO_4$ wurde mit einer Salzlösung (Ammoniumnitrat) ausgewaschen statt mit destillirtem Wasser, weil sonst Eisen ins Filtrat übergeht, wie es von Mohr[4]) nachgewiesen worden ist.

Nach dem Auslaugen der Kohle mit heissem Wasser und Behandlung der Asche mit Salpetersäure war bei der Milch alles in Lösung übergegangen; bei dem Kinde jedoch blieb ein Rest, auch nach stundenlangem Digeriren mit Salzsäure auf dem Wasserbade. Der Rückstand betrug 4,3 mg auf 100 g Leibessubstanz des Kindes und stellte sich bei der mikro-chemischen Reaction als Kieselsäure heraus. Mikroskopisch erwies sich das Pulver als amorph; eine Verunreinigung mit Sand kann also ausgeschlossen werden und man muss annehmen, dass Kieselsäure ein integrirender Bestandtheil des menschlichen Körpers sein kann.

(Siehe Tabelle S. 528.)

Der Hauptunterschied zwischen unseren Zahlen liegt also im Verhältniss von K_2O und Na_2O in der Frauenmilchasche.

1) H. Behaghel v. Adlerskron, Ueber die Bestimmung des Chlors und der Alkalien in vegetabilischen und animalischen Substanzen. Zeitschr. f. analyt. Chemie 1873, 12. Jahrg.

2) J. Strecker, Annalen d. Chemie u. Pharmacie 1850, Bd. 73.

3) H. Rose, Poggendorf's Annalen 1849, Bd. 77.

4) Zeitschr. f. analyt. Chemie 1863, 2. Jahrg.

100 g Asche enthalten:

	Asche von Säuglingen			Asche von Frauenmilch	
	Mittelzahlen von Söldner	Hugounenq	de Lange	Mittelzahlen von Söldner	de Lange
K_2O	7,8	6,2	6,5	31,4	19,9
Na_2O	9,1	8,1	8,8	11,9	29,6
CaO	36,1	40,5	38,9	16,4	12,9
MgO	0,9	1,5	1,4	2,6	2,9
Fe_2O_3	0,8 {1,0 / 0,7}	0,4	1,7	0,16	0,25
P_2O_5	38,9	35,3	37,6	13,5	17,9
Cl_2	7,7	4,3	6,3	20,0	21,3

Eine plausible Erklärung dafür zu finden, ist mir nicht möglich; die Frauen in der Gebäranstalt und in der Hebammenschule erhielten eine gemischte Kost, einfach aber reichlich; nur möchte ich bemerken, dass die Amsterdamer Frauenmilch aus den ersten Tagen der Milchsecretion stammt, während bei der Tübinger Mischmilch 7—12 Tage p. p. K_2O 30,1 : Na_2O 13,7 und bei der Uracher Frau 108—110 Tage nach der Geburt K_2O 32,8 : Na_2O 10,1 betrug. Hingegen fand Bunge im späteren Stadium der Lactation bei der einen Frau 1 Na_2O auf 4,32 K_2O (im elften Monat der Lactation) und bei einer anderen 1 Na_2O auf 1,716 K_2O (im zehnten Monat nach der Geburt).

Die höheren Werthe für das Eisen in meinen Analysen finden vielleicht eine Erklärung in der Weise, worauf nach Mohr der Niederschlag behandelt wurde. Beim Kinde wurde das $FePO_4$ getrocknet und gewogen; bei der Milch gelöst in Salzsäure und mit Natriumthiosulfat titrirt.

Die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen.

Von

Dr. **W. Camerer** jun., Stuttgart.

Mit analytischen Beiträgen von Dr. Söldner, Stuttgart.

In dieser Zeitschrift Bd. 39 S. 173 ff. habe ich über die chemische Zusammensetzung von drei normalen neugeborenen Kindern berichtet. Für Kind III konnten damals noch keine definitiven Zahlen angegeben werden, da die Analysen nur zum Theil ausgeführt waren. Die endgiltigen Zahlen, welche ich jetzt beibringe, weichen von den früher angegebenen nur sehr wenig ab, mit Ausnahme des Aschenwerthes. Hier handelt es sich nicht um einen Fehler in den zuerst gemachten Analysen, sondern um ein Versehen bei der früheren Berechnung der Asche aus dem Pulver.

Tabelle I. Kind III.

Absolute Werthe in Gramm.

	Trocken-substanz	Aether-extract	Asche	Eiweiss und Leim	Ex-tractiv-stoffe	C	H	N
Alkohol[1] .	60,2	29,5	11,4	—	19,3	25,8	4,1	2,82
Aether[1] .	218,0	217,1	0,5	—	0,4	163,9	25,4	0,25
Pulver[1] .	446,6	26,2	60,5	346,6	13,3	211,3	27,6	55,46
Summe	724,8	272,8	72,4	346,6	33,0	401,0	57,1	58,53

1) Ueber die Bedeutung dieser Ausdrücke siehe meine frühere Arbeit.

In letzter Zeit ist noch ein viertes Kind zur Bearbeitung gekommen. Der Gang der Untersuchung war genau derselbe wie bei den früheren Kindern. Die Analysen sind zum grössten Theil von Söldner ausgeführt, alle sind von ihm controllirt.

Kind IV, reif und ausgetragen, weiblichen Geschlechtes, starb einige Stunden vor der Geburt an Umschlingung der Nabelschnur. Bis dahin waren die Herztöne gut zu hören. Die Geburt erfolgte in Kopflage, Meconium ging während der Geburt ab. Die Länge betrug 47,5 cm, das Gewicht unmittelbar nach der Geburt 2500 g. Bei der Präparation der Leiche wurde der Nabelschnurrest und das im Darm befindliche Mecon entfernt; ihr Gewicht betrug 24 g, das Gewicht des Kindskörpers allein also 2476 g.

Tabelle II.

	Trocken-substanz	Aether-extract	Asche	Eiweiss und Leim	Extractiv-stoffe	C	H	N
Alkohol .	58,5	38,6	11,6	—	8,3	25,3	4,3	2,55
Aether . .	188,3	186,8	0,3	—	1,2	143,4	22,1	0,20
Pulver . .	422,2	45,0	63,8	289,4	24,0	194,4	28,4	46,3
Summe	669,0	270,4	75,7	289,4	33,5	363,1	54,8	49,05

Zum Zweck der Mittelziehung stelle ich im Folgenden die bisherigen Resultate zusammen:

Tabelle III.

Absolute Werthe:

No. des Kindes	Gewicht	Wasser	Trockensubstanz	Fett	Asche	Eiweiss und Leim	Extractivstoffe	C	H	N
I	2616	1874	742	358	54	278	52	434,2	64,1	46,8
II	2755	1905	850	443	74	296	37	506,9	75,9	50,5
III	2683	1958	725	273	72	347	53	401,0	57,1	58,5
IV	2476	1807	669	270	76	290	33	363,1	54,8	49,0
Mittel	2632	1886	746	336	69	303	38	426	63	51

Hieraus folgen die Verhältnisszahlen:

Tabelle IV.

100 g Leibessubstanz enthalten:

No. des Kindes	Wasser	Trockensubstanz	Fett	Asche	Eiweiss und Leim	Extractivstoffe	C	H	N
I	71,6	28,4	13,7	2,06	10,6	2,0	16,6	2,45	1,79
II	69,2	30,8	16,1	2,69	10,8	1,3	18,4	2,75	1,83
III	73,0	27,0	10,2	2,68	13,0	1,2	14,9	2,12	2,18
IV	73,0	27,0	10,9	3,1	11,6	1,3	14,7	2,2	1,98
Mittel	71,7	28,3	12,8	2,6	11,5	1,4	16,1	2,38	1,9

Tabelle V.

100 g Trockensubstanz enthalten:

No. des Kindes	Fett	Asche	Eiweiss und Leim	Extractivstoffe	C	H	N
I	48,2	7,25	37,2	7,1	57,4	8,6	6,3
II	52,3	8,7	35,1	4,3	59,7	8,9	5,9
III	37,7	9,93	48,1	4,4	55,2	7,85	8,07
IV	40,4	11,5	43,3	4,8	54,4	8,15	7,3
Mittel	44,65	9,34	40,92	5,1	56,42	8,37	6,89

Nach dem Geschlecht zusammengestellt, findet sich in 100 g Leibessubstanz:

Tabelle VI.

	Wasser	Trock.-Substz.	Fett	Asche	Eiweiss und Leim	Extractivstoffe	C	H	N
Männlich (II und III) .	71	29	13	2,7	12	1,2	16,6	2,4	2,0
Weiblich (I und IV) .	72	28	12	2,6	11	1,6	15,6	2,3	1,9

Es findet sich demnach kein wesentlicher Unterschied in der Zusammensetzung der Kinder nach dem Geschlecht. Das absolute Körpergewicht ist bei unseren Kindern nicht deutlich maassgebend für den Fettgehalt der Leibessubstanz, doch

ist mir wahrscheinlich, dass schwerere Neugeborene gut situirter Mütter (unsere Kinder entstammen einer öffentlichen Klinik) sowohl absolut als relativ fettreicher sind. Dagegen lassen sich bei denselben deutlich zwei Typen unterscheiden, nämlich fettreiche (I u. II) und fettarme (III u. IV). Die Durchschnittswerthe hiefür sind folgende:

Tabelle VII.

100 g Leibessubstanz enthalten:

	Wasser	Trockensubstanz	Fett	Asche	Eiweiss und Leim	Extractivstoffe	C	H	N
I und II	70,4	29,6	14,9	2,37	10,7	1,6	17,5	2,6	1,81
III und IV	73	27	10,5	2,89	12,3	1,25	14,8	2,16	2,08

Der mittlere Gehalt an Fett ist demnach bei I und II um 4,4 % grösser als bei III und IV. Bringt man das fettreiche Paar auf denselben relativen Fettgehalt wie Paar III und IV (durch Subtraction von 4,4 beim Fett), nämlich auf 10,5 %, und vertheilt man die 4,4 g verhältnissmässig auf die übrigen Stoffe von Paar I und II, Wasser inclusive, so erhält man folgende Werthe:

Tabelle VIII.

100 g Leibessubstanz enthalten:

	Wasser	Fixa	Fett	Asche	Eiweiss u. Leim	Extractivstoffe
I und II	73,8	26,2	10,5	2,5	11,2	1,68
III und IV	73	27	10,5	2,89	12,3	1,25

Die Zahlen stimmen recht gut mit einander überein, und lässt sich aus ihnen der Schluss ziehen, dass Kinder mit gleichem relativem Fettgehalt auch im Uebrigen ziemlich gleich zusammengesetzt sind. Je geringer der relative Fettgehalt der Leibessubstanz ist, desto grösser ist der Wassergehalt.

Aschenanalysen von Kind III und IV wurden nicht ausgeführt, da die bei Kind I und II erhaltenen Zahlen sowohl unter sich, als auch mit den Resultaten Hugounenq's gut

übereinstimmten. Unterdessen ist mir noch eine weitere, schon früher ausgeführte Aschenanalyse des Neugeborenen von C. de Lange[1]) bekannt geworden, deren Zahlen kaum von den unserigen abweichen. Das neugeborene Kind, männlichen Geschlechtes, wog 2680 g. 100 g Leibessubstanz enthielten 2,95 g Asche von folgender Zusammensetzung:

K_2O	6,54 %
Na_2O	8,80 »
CaO	38,89 »
MgO	1,37 »
Fe_2O_3	1,69 »
P_2O_5	37,61 »
Cl	6,36 »

Auch de Lange weist auf den Widerspruch dieser Zahlen mit der Bunge'schen Theorie hin, dass das Verhältniss der anorganischen Stoffe bei den Säugethieren und der entsprechenden Milch fast identisch sei. In einer neuen Arbeit[2]) modificirt nun Bunge seine Ansicht dahin, dass die Säuglinge der verschiedenen Säugethierarten alle eine nahezu gleiche Aschenzusammensetzung zu haben scheinen; dagegen weiche die Milchasche von der Säuglingsasche um so mehr ab, je langsamer der Säugling wachse, indem sie immer reicher an Chloralkalien und relativ ärmer an Phosphaten und Kalksalzen werde. Bunge erklärt dies damit, dass die Aschenbestandtheile der Milch eine doppelte Aufgabe zu erfüllen haben, indem sie einmal zum Aufbau der Gewebe, sodann zur Bereitung der Exkrete, vor allem des Harnes, dienen. Je schneller ein Säugling wachse, desto mehr müsse die erste Aufgabe, je langsamer, desto mehr die zweite hervortreten.

Die von Bunge beigebrachten Verhältnisszahlen scheinen allerdings diese Ansicht zu unterstützen. Doch möchte ich darauf hinweisen, dass die Zusammensetzung der Milch-

1) C. de Lange, Vergelykende Aschanalyses. Akademisch Pröfschrift 1897.

2) G. v. Bunge, Die zunehmende Unfähigkeit der Frauen, ihre Kinder zu stillen. München 1900.

asche und also auch der Milch nur einer der für diese Stoffwechselvorgänge maassgebenden zahlreichen Faktoren ist, ein anderer, viel wichtiger aber die Menge der dem Säuglingskörper zugeführten und zur Assimilation zur Verfügung stehenden Milch ist. Es müsste also z. B. bewiesen werden, dass, je langsamer ein Thier wächst, desto weniger Phosphate und Kalksalze auf das Kilo Knochensubstanz oder Asche durch die betreffende Milchasche zur Verfügung gestellt werden.

In einer neuen Arbeit von Backhaus und Cronheim »Ueber Zusammensetzung der Frauenmilch«, durch welche die von Camerer sen. und Söldner erbrachte Thatsache, dass zwischen der Gesammttrockensubstanz der Frauenmilch und der Summe der einzelnen bekannten Milchstoffe eine bedeutende Differenz sich ergiebt, bestätigt wird, ist über zwei weitere Aschenanalysen von Muttermilch berichtet, deren Zahlen mit den unsrigen gut übereinstimmen. Milch I stammt von einer 24 jährigen Erstgebärenden etwa vier Wochen post partum, Milch II von einer 21 jährigen Zweitgebärenden, ebenfalls vier Wochen post partum.

100 g Asche enthalten:

	I	II
Cl	15,47	23,93
P_2O_5	14,79	11,75
SO_3	5,01	5,21
Fe_2O_3	0,63	1,75
CaO	17,36	15,52
MgO	3,17	2,13
K_2O	33,74	27,33
Na_2O	11,91	15,88
CO_2	—	1,5

Beiträge zur Physiologie der Drüsen.

Von

Dr. med. **Leon Asher,** und **William D. Cutter,**

Privatdocent und Assistent am physiolog. Institut Bern.

Assistant of physiological chemistry Columbia University, New York.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Bern.)

I. Ueber die Abhängigkeit der Speichelabsonderung von der Zusammensetzung des Blutes.

»Dunkel und eigenartig ist das Vermögen der Drüsen unter den Stoffen, welche ihnen das Blut bietet, eine Auswahl zu treffen, um aus ihnen eine von der Mutterflüssigkeit wesentlich verschiedene Mischung herzustellen«: über diese Worte hinaus, in welchen zum letzten Male Carl Ludwig durch J. Novi[1]) sein maassgebendes Urtheil zum Absonderungsprobleme zusammenfasste, vermögen wir auch heute noch nicht hinauszugehen. Die Drüsenzelle selbst, in welcher nach allgemeiner Ueberzeugung der Sitz der »Scheidekraft« ausschliesslich zu verlegen ist, erweist sich zudem Versuchseingriffen gegenüber ziemlich spröde. Ausser der Auslösung der physiologischen, aber unbekannten Umsetzungen in der Drüsenzelle durch abstufbare Erregung der secretorischen Nerven, wo solche zugänglich sind, gibt es keine Mittel, den Absonderungsvorgang unter verschiedenen Zuständen der Zelle ablaufen zu lassen, ausser solchen, welche roh in das kunstvolle Gefüge der Drüsenzelle hineinbrechen. Vielleicht die einzige

---

1) J. Novi, Ueber die Scheidekraft der Unterkieferdrüse. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1888, S. 403.

Ausnahme von dem Gesagten bilden in gewissem Sinne die Erforschung der Absonderungen in dem Zustande der Inanition, wie sie in den interessanten Studien von Luciani und Barbèra vorliegen. Daher bleibt es der Beeinflussung der Drüsenthätigkeit vom Blutwege her vorbehalten, als gangbarster Weg für experimentelle Versuche ausgewählt zu werden.

Es ist schon zu oft ausgesprochen worden, um hier nochmals wiederholt zu werden, weshalb die Speicheldrüsen vor allen anderen sich eignen, gewisse grundsätzliche Fragen der Absonderungslehre an ihnen zu erforschen. So liegen denn auch wichtige Untersuchungen über Beziehungen zwischen veränderter Blutzusammensetzung und Speichelabsonderung vor, vor allen Novi's schon genannte Arbeit aus Ludwig's Institute und Langley und Fletcher's umfassende Studie.[1]) Die in den nachfolgenden Blättern mitgetheilten Versuche bezwecken eine besondere Art der Blutveränderung, nämlich die durch intravenöse Krystalloïdinjection hervorgerufene hydrämische Plethora, in ihrem Einflusse auf die Speichelabsonderung zu untersuchen. Die Untersuchungen des Einen von uns über die Lymphbildung hatte mehrfach Gelegenheit gegeben, diese Art der hydrämischen Plethora in den Kreis der Betrachtungen zu ziehen. Die bedeutsame, von Cohnheim und Lichtheim in ihrer bekannten Arbeit zuerst festgestellte Thatsache, dass hydrämische Plethora ausserordentlich gesteigerte Thätigkeit aller drüsigen Organe veranlasse, hatte sich hierbei als ein Faktor erwiesen, dem eine ganz besondere Bedeutung zugestanden werden musste; vor allem war für ein sehr wichtiges Organgebiet die erhöhte Arbeit in Folge des Versuchseingriffes ohne Weiteres offenkundig geworden. Ein besonderes Interesse knüpft sich aber bei weiterer Verfolgung der hierher gehörigen Erfahrungen und Betrachtungen an die Frage, ob die Art der Entstehung der hydrämischen Plethora für den Ablauf der Absonderungsvorgänge gleichgültig sei oder nicht. Cohnheim's und Lichtheim's Beobachtungen waren

1) J. N. Langley u. H. M. Fletcher, On the secretion of saliva chiefly on the secretion of salts in it. Phil. Transactions of the Royal Soc. of London 1889, Vol. 180, B. p. 109—154.

gewonnen worden an Thieren, die durch massige Zufuhr von physiologischer Kochsalzlösung in einen mehr oder weniger hochgradigen Zustand hydrämischer Plethora versetzt wurden. Die Mehrzahl der neueren Beobachter erzielte die hydrämische Plethora durch intravenöse Injection sehr concentrirter (hyperisotonischer) Salzlösungen, wofür hier nicht näher zu erörternde Gründe des Versuchsplanes maassgebend waren. Die mechanischen Folgen des letztgenannten Versuchsverfahrens, so die Blutdruckverhältnisse und die Verdünnung des Blutes, sind die gleichen wie bei der einfachen Kochsalzlösunginjection; daher hat denn auch die Neigung sich vielfach geltend gemacht, eine Reihe von rein physiologischen Vorgängen, welche hierbei als Begleiterscheinungen auftreten, auf jene rein mechanische Momente zurückzuführen. Von den Absonderungsvorgängen ist bisher die Diurese der Gegenstand sorgfältigster Erforschung, sowohl vom mechanischen Standpunkte (Starling), wie auch vom biologischen (Magnus) geworden. Die Speichelabsonderung bei hydrämischer Plethora blieb ununtersucht, wohl vor allem deshalb, weil der hochentwickelte Zustand des Wissens über die Bedingungen dieser Secretion dem Hineintragen mechanischer Anschauungsweisen sich ungünstig erwies. Vom biologischen Standpunkte hingegen bietet es einiges Interesse, zu untersuchen, wie sich die Speichelabsonderung verhält, je nach dem Stoffe, welcher in gehäuftem Maasse im Blute kreist, umsomehr, als, losgelöst von den bisher angedeuteten Fragen, der Secretionsvorgang als solcher nach einer Richtung untersucht werden kann, welche erfolgreich in den obengenannten Arbeiten schon eingeschlagen worden ist.

Methodisches und Versuchsplan.

Zu den Versuchen dienten Hunde, welche den Abend vor dem Experimente gut gefüttert worden waren. In allen Versuchen, ausser einem, gelang es durch Morph. hydrochlor. 1 cg pro Kilo Körpergewicht eine tiefe Narkose herbeizuführen; in dem einen Ausnahmefall musste Aether zu Hilfe gezogen werden. Nach Aufsuchung des Ausführungsganges der Glandula submaxillaris wurde in denselben eine passende Glascanüle ein-

gebunden und durch ein weiteres knieförmig gebogenes Glasstück die Verbindung mit dem jeweilig zu benutzenden graduirten Maasscylinder hergestellt. Darauf wurde die Chorda tympani und der Nerv. lingualis präparirt, letzterer Nerv soweit wie möglich centralwärts verfolgt und dann durchschnitten. Das periphere Ende wurde mit einem stärkeren Wollfaden umschnürt, welcher dazu diente den Nerven behufs Reizung in der Wandspalte in die gewünschte Lage zu bringen. In die Vena jugularis kam eine Canüle, um die erforderlichen Salzlösungen aus einer Bürette in den Kreislauf einzuführen.

Die weiteren Maassnahmen setzen die Bekanntschaft mit den Erfordernissen des Versuchsplanes voraus. Da es sich darum handelte, ausschliesslich die Abhängigkeit der Speichelabsonderung von der veränderten Zusammensetzung des Blutes zu untersuchen, sollten die anderen Faktoren, deren sehr erhebliche Bedeutung für die Beschaffenheit des Secretes durch Ludwig's, Heidenhain's und Langley's Bemühungen wohl bekannt sind, möglichst constant erhalten werden. Einerseits kommt die Reizstärke in Betracht, andererseits die Absonderungsgeschwindigkeit, welche mit der ersteren in einem sehr nahen, wenn auch nicht einfachen Verhältnisse steht. In Novi's Untersuchungen wurde die Thätigkeit der Speicheldrüse unterhalten durch Reizung der sensiblen Nerven der Mundschleimhaut, in denen von Langley und Fletcher zumeist durch intravenöse Pilocarpininjection, Die in den Versuchstabellen jener Arbeiten mitgetheilten Zahlen legen Zeugniss davon ab, wie schwierig es ist, mit jenen Methoden die Absonderungsgeschwindigkeit zu beherrschen. In noch höherem Maasse gilt das von der Regelung der Reizstärke. Wir hielten deshalb für unsere Zwecke für gerathener, die Reizung der Chorda anzuwenden, wobei jedenfalls die Möglichkeit besteht, bekannte Reizstärken zur Auslösung der specifischen Zellthätigkeit einwirken zu lassen. Doch selbst die elektrische Reizung der Chorda hat mit grossen Schwierigkeiten zu kämpfen, wenn so strengen Anforderungen, wie constante Reizstärke und constante Absonderungsgeschwindigkeit während der Dauer eines längeren Versuches genügt werden soll. Einige der Schwierig-

keiten liegen in den Verhältnissen der Chorda tympani begründet; dahin gehören die Abnahme der Erregbarkeit des verletzten Nerven, die Wandelbarkeit derselben je nach der gereizten Stelle und ähnliche Momente, welche durch Heidenhain und Langley genügend bekannt sind. Wir hatten die besten Erfolge, wenn wir die Chorda nur während der Augenblicke der beabsichtigten Reizung auf einfache Platinhandelektroden unter fortwährender Leitung des Auges mit stets der gleichen Stelle auflegten, dann aber in die Wunde zurückfallen liessen. Auf die Ludwig'schen Elektroden für tiefliegende Nerven, welche sich so vielfach gut bewähren, mussten wir trotz mehrfacher Maassnahmen verzichten, weil nicht zu vermeidende, geringfügige Verschiebungen der Anlagestelle ganz gewaltige Aenderungen der Erregbarkeit vortäuschten. In einer Reihe von Versuchen kamen wir bei Anwendung der Handelektroden trotz mehrstündiger Versuchsdauer mit der stets gleichen, sehr geringen Stromstärke aus. Aber es kamen Fälle vor, wo die Stromstärke im Laufe des Versuchs gesteigert werden musste, ohne dass eine äusserlich erkennbare Ursache vorlag. In solchen Fällen wurde zum mindesten die Absonderungsgeschwindigkeit constant erhalten. Das waren aber fast ausnahmslos diejenigen Versuche, wo die Ludwig'schen Hartgummielektroden angewandt wurden. Für die Constanz der Absonderungsgeschwindigkeit wurde dadurch gesorgt, dass so lange gereizt wurde, bis gerade 3—4 Tropfen Speichel in gleichem Tempo aus der Canüle sich entleerten, was in den zuletzt erwähnten Fällen durch Steigerung der Stromstärke bis zu der Höhe, bei welcher die frühere Absonderungsgeschwindigkeit erreicht wurde, erzielt werden konnte. Zwischen die Reizungen wurden Pausen von gleichen Intervallen eingeschoben; die Reizungen selbst dauerten zumeist auch die gleiche, überdies sehr kurze Zeit. Da zu Folge Heidenhain's, von Langley bestätigter Regel der Salzgehalt des Speichels hauptsächlich von der Absonderungsgeschwindigkeit desselben abhängt, war die Constanz dieser Bedingung in erster Linie anzustreben. Die Speichelmengen, welche in den einzelnen Perioden gesammelt wurden, haben wir, soweit dies angängig war, gleich gross werden

lassen. Die absoluten Mengen des in den einzelnen Perioden aufgefangenen Speichels waren keine kleinen, wodurch etwaige Fehler durch geringe, nicht vermeidbare Schwankungen der Absonderungsgeschwindigkeit compensirt werden.

In sämmtlichen aufgefangenen Speichelproben wurde der Procentgehalt der festen Substanzen und in den meisten der Aschengehalt bestimmt. Verwerthet zur Beurtheilung der Ergebnisse wurden nur diejenigen Aschenbestimmungen, welche im Platintiegel stattfanden; in den Vorversuchen benutzten wir einige Male den Porzellantiegel, nahmen aber von demselben Abstand, da die Verbrennung des Trockenrückstandes ohne ziemlich lange, mit Verlusten verknüpfte Verbrennungsdauer nicht möglich war. Die Aschenbestimmung ist überdies von geringerer Wichtigkeit, seitdem in der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung ein Mittel zur Verfügung steht, um die Anzahl der in der Lösung vorhandenen Moleküle mit weit erheblicherer Genauigkeit zu ermitteln. Diese Methode empfahl sich ferner aus dem Grunde, weil unter bestimmten Voraussetzungen die Gefrierpunktserniedrigung, beziehentlich der mit derselben proportionale osmotische Druck Aufschluss gibt über die Grösse der von den Zellen bei der Bereitung des Secretes geleisteten Arbeit. Wir bedienten uns der von Friedenthal eingeführten Form des Beckmann-schen Gefrierpunktsapparates; dieselbe erlaubt mit geringen Quantitäten zu arbeiten; der Sicherheit der Bestimmungen zu liebe haben wir regelmässig 9 ccm Speichel benutzt. Friedenthal hat zur Beschleunigung des Verfahrens den Luftmantel weggelassen; wir haben den ursprünglichen Beckmann'schen Luftmantel wieder angebracht, wodurch zwar jede einzelne Bestimmung zwanzig Minuten in Anspruch nimmt, dafür aber die Zuverlässigkeit derselben gewinnt. Als Kältemischung diente Eis und Kochsalz. Von jeder einzelnen Speichelprobe wurde eine Doppelbestimmung gemacht und der Mittelwerth von beiden genommen; die Unterschiede der Einzelwerthe, wenn solche vorhanden waren, betrugen nicht mehr als $^1/_{100}$ Grad. Da es sich durchgängig um Vergleichsbestimmungen handelte, fallen die constanten Fehler des Verfahrens nicht in das Gewicht.

Die zur intravenösen Injection gewählten Substanzen waren Traubenzucker, Kochsalz und Harnstoff; es sind das gerade diejenigen, welche neuerdings bei der Untersuchung der Lymphbildung mit Vorliebe verwendet wurden. Die Beziehungen dieser drei Körper zu der Speicheldrüse sind von einander in charakteristischer Weise verschieden: Das Kochsalz wird in der Norm von der Speicheldrüse ausgeschieden und bei einer Anreicherung dieses Salzes im Blute wächst der Procentgehalt desselben im Speichel. Zucker hingegen tritt im normalen Speichel nicht auf; aber auch in pathologischen Zuständen, bei Diabetes selbst schwersten Grades, wird Zucker unter den Absonderungsproducten der Speicheldrüse vermisst; erst wenn Zucker in ganz ungewöhnlicher Weise den Organismus durch experimentelle Zufuhr überfluthet, verweigert die Drüsenzelle nicht mehr, wie Weyert[1]) zeigte, dem Zucker den Durchtritt. An anderer Stelle hat der Eine von uns ausgeführt, dass diese Erscheinung als ein Durchbrechen der biologischen Grenzen, innerhalb welcher sich sogar die pathologischen Zustände bewegen, bezeichnet werden muss, für die Erforschung biologischer Vorgänge also ausser Acht zu bleiben hat. Der Harnstoff schliesslich nimmt eine Mittelstellung ein; unter normalen Verhältnissen ist er kein Bestandtheil des Speichels, in pathologischen Zuständen mangelhafter Ausscheidung durch die Nieren tritt er auch auf diesem ihm sonst ungewöhnlichen Wege aus dem Organismus heraus.[2]) Wenn wir den aufgezählten, in Bezug auf die Speicheldrüsenzellen geltenden Unterschieden noch die ganz allgemeinen hinzufügen, dass Zucker nämlich ein Nährstoff, Kochsalz ein unentbehrlicher Bestandtheil der Nahrungsmittel, Harnstoff aber ein Auswurfstoff ist, so leuchtet ein, wie sehr die Unterschiede überwiegen gegenüber der einen gemeinsamen Eigenschaft, bei intravenöser Injection in concentrirten Dosen hydrämische Plethora, d. h. Wasserverdünnung des Blutes hervorzurufen.

---

1) P. Weylot, Der Uebergang des Blutzuckers in verschiedene Körpersäfte. Du Bois' Archiv 1891, S. 188.

2) Hoppe-Seyler u. Thierfelder, Handb. d. physiol.-chem. Analyse. 6. Aufl. Berlin 1893, p. 431.

Die Blutzusammensetzung nach intravenöser Injection krystalloïder Substanzen.

Die beiden Veränderungen der Blutzusammensetzung, welche durch intravenöse Injection krystalloïder Substanzen in hyperisotonischer Lösung stattfinden, die Zunahme der Concentration an eben jenen Stoffen und die Vermehrung des Wassergehaltes des Blutes auf dem Wege der Osmose, sind, wie bekannt, nur vorübergehender Natur. Dieselben, sowie die Aenderungen des osmotischen Druckes, gleichen sich rasch wieder aus. Für die Zwecke unserer Untersuchung war es aber erforderlich, in etwas genauerer Weise, namentlich von der zeitlichen Dauer der Veränderungen, Kenntniss zu besitzen; die hierfür nöthigen Daten liegen nun in völlig ausreichender Weise in den Arbeiten von Brasol, Cohnstein, Lazarus Barlow, Leathes und Magnus vor. Aus den von Brasol[1]) mitgetheilten Versuchen ergibt sich, dass nach intravenöser Zuckerinjection in der 60. bis 120. Minute der Zuckergehalt des Blutes zur Norm zurückgekehrt ist. Noch genauere Angaben liegen in den Arbeiten von Cohnstein[2]) vor, für unsere Versuchszwecke um so werthvollere, als sie detaillirte Einsicht gerade für Perioden gewähren, welche in den nachfolgenden Versuchen die zumeist in Betracht kommenden sind. Daher folgen hier die uns interessirenden Zahlenangaben:

I.

Zeit	NaCl in 100 ccm Blut	Zeit	NaCl in 100 ccm Blut
12 h	0,59	2 h 50′	0,55
12 h —12 h 2′	Inj. v. 16,5 g NaCl in 55 ccm Wasser = 0,96 g pro Kilo Thier	2 h 51′—57′	Inj. von 11 g NaCl in 100 ccm Wasser = 1,1 g pro Kilo Thier
12 h 2′	0,99	2 h 56′	0,92
» » 5′	0,80	3 » 5′	0,78
» » 10′	0,74	» » 15′	0,78
» » 20′	0,74	» » 25′	0,74
» » 30′	0,74	» » 35′	0,75
» » 40′	0,74	» » 46′	0,78
» » 50′	0,72		

1) L. v. Brasol, Wie entledigt sich das Blut von einem Ueberschuss an Traubenzucker? Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. 1884, S. 211.

2) W. Cohnstein, Ueber die Einwirkung intravenöser Kochsalzinfusionen auf die Zusammensetzung von Blut u Lymphe. Pflüger's Archiv Bd. 59 S. 508, und Ueber intravenöse Infusionen hyperisotonischer Lösungen. Pflüger's Archiv Bd. 62 S. 58.

Zeit	NaCl in 100 ccm Blut	Zeit	NaCl in 100 ccm Blut
11 h 5'	0,60	12 h 30'	0,62
11 h 12'—17'	Inj. v. 20,93 g NaCl in 93 ccm Wasser = 0,84 g pro Kilo Thier	12 h 35'—40'	Inj. v. 10,398 g NaCl in 60 ccm Wasser = 0,31 g pro Kilo Thier
11 h 14'	0,63	12 h 39'	0,77
» » 17'	0,83	» » 45'	0,70
» » 22'	0,76	» » 55'	0,69
» » 32'	0,76	1 » 5'	0,69
» » 42'	0,73		
» » 52'	0,71		
12 » 2'	0,70		
» » 12'	0,70		
» » 22'	0,70		

II.

Zeit	Zucker in 100 ccm Blut	Zeit	Zucker in 100 ccm Blut
12 h 8,5'	0,859	12 h 12,5'	1,516
12 h 7,5'—10'	Inj. v. 40,56 g Zucker = 1,88 g pro Kilo	12 h 10'—13'	Inj. v. 41 g Zucker = 2,73 g pro Kilo
12 h 10'	1,116	12 h 14'	1,481
» » 11'	0,940	» » 18'	1,168
» » 15'	0,665	» » 23'	0,545
» » 22'	0,554	» » 30'	0,678
1 »	0,417	» » 36'	0,692

Zeit	Zucker in 100 ccm Blut	Zeit	Zucker in 100 ccm Blut
12 h 21'	0,497	11 h 15'	0,121
12 h 13'—26'	Inj. v. 70 g Zucker = 3,11 g pro Kilo	11 h 17'—21'	Inj. v. 48 g Zucker = 1,48 g pro Kilo
12 h 24,5'	1,502	11 h 19'	0,911
» » 25,5'	1,524	» » 21'	0,792
» » 30'	1,141	» » 24'	0,497
» » 39'	0,604	» » 30'	0,322
» » 50'	0,566	» » 35'	0,325
		» » 45'	0,254

Zeit	Zucker in 100 ccm Blut
3 h	0,151
3 h 1'—3,5'	Inj. v. 36 g Zucker = 2 g pro Kilo
3 h 1,5'	0,925
» » 2'	1,320
» » 3'	1,502
» » 3,5'	1,659
» » 8'	0,715
» » 15'	0,611
» » 25'	0,581
» » 36'	0,531

Der normale Procentgehalt des Blutes an Zucker beträgt etwa 0,1 %.

Aus diesen Angaben geht hervor, dass zwar in den ersten Minuten nach der intravenösen Injection die Entfernung der injicirten Salzmenge eine ausserordentlich rasche ist, dass aber selbst 30 Minuten nach vollendeter Zufuhr des betreffenden Stoffes noch eine merkliche Erhöhung des Procentgehaltes des Blutes daran festgestellt wird. Wer, wie Novi, die Abhängigkeit der Speichelabsonderung von dem Gehalt des Blutes an NaCl z. B. erforschen will, wird daher durch fortwährende Salzzufuhr dem Blute einen constanten Bestand an Salz zu sichern haben. Für die von uns beabsichtigte Ermittlung der Beziehung zwischen einmaliger intravenöser Injection und Speichelabsonderung ist die Thatsache, dass 30—50 Minuten nach derselben eine bestimmte, noch dazu nur sehr allmählich sich verringernde Stoffmenge dem Blute erhalten bleibt, hinreichend und an und für sich ein zu berücksichtigender Faktor. Sehr genaue Angaben über sämmtliche wichtigen Verhältnisse der Blutzusammensetzung finden sich schliesslich in Versuchen von Magnus[1]), von denen zwei hier mitgetheilt werden sollen. Dieselben lehren, wie nach 54 und sogar nach 104 Minuten nicht allein der Kochsalzgehalt des Blutes merklich höher als normal sich erhalten hat, sondern

1) Magnus, Ueber die Veränderungen der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diarese. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44 S. 68.

III.

Zeit	Hämoglobingehalt in %	Trockensubstanz in %	NaCl %	Δ°	Bemerkung
3 h 33'	19,757	8,51	0,660	— 0,681	3 h 43'—58' 25 ccm NaCl-Lösung incl. 8,75 NaCl in die Vena femoralis. Gew. d. Hundes 12300 g.
4 » 3'	18,006	6,98	0,850	— 0,749	
4 » 54'	18,468	7,59	0,827	— 0,681	
11 » 15'	17,771	8,34	0,647	— 0,614	11 h 17'—23' Injection v. 8,75 g NaCl in 25 ccm Lösung. Gew. d. Hundes 11100 g.
11 » 26'	13,598	6,31	0,853	— 0,730	
1 » 7'	16,638	7,78	0,807	— 0,698	

auch der Wassergehalt des Serums noch nicht zur Norm herabgemindert ist. Die mitgetheilten Belege der beiden Autoren dürften genügen, um Einsicht in die Zusammensetzung des Blutes zu gewähren, aus welchem in den nachfolgenden Versuchen die Speicheldrüsenzellen gezwungen wurden, die Bestandtheile ihres Secretes auszulesen.

Ueber die Erregbarkeit der Drüsenzellen nach intravenöser Injection.

Der erste Punkt, welchem wir unsere Aufmerksamkeit zuwandten, war die Erscheinung, dass bei hydrämischer Plethora von selbst Speichelfluss eintritt, wie sie nach Infusionen von grossen Mengen normaler Kochsalzlösung von Cohnheim und Lichtheim beschrieben wird. Merkwürdiger Weise haben wir unter neun Versuchen nur in einem einzigen Versuche unzweifelhaft einen spontanen Ausfluss aus der Speichelfistel gesehen, dem einzigen Falle unserer Versuchsreihe nebenbei, in welchem zu den Folgeerscheinungen der intravenösen Injection von hyperisotonischer Lösung eine starke Dyspnoë sich hinzugesellte. Trotzdem haben wir keine Veranlassung, die von Cohnheim und Lichtheim beschriebene Thatsache in Frage zu ziehen, da sie nicht allein von anderer Seite, so z. B. von Cohnstein, gesehen worden ist, sondern auch von dem Einen von uns zu wiederholten Malen nach Injection hyperisotonischer Krystalloïdlösung mit aller wünschenswerthen Deutlichkeit beobachtet worden

ist. Um zu ermitteln, ob vielleicht die Durchschneidung der Chorda tympani Schuld an dem Ausbleiben des spontanen Ausflusses des Speichels wäre, haben wir einige Male gleichzeitig auf der anderen Seite eine Speichelfistel angelegt und den Nerven unversehrt belassen; doch fehlte auch hier die spontane Absonderung. Es wäre an die Möglichkeit zu denken, dass das Anlegen der Fistel hemmend auf die Vorgänge in der Drüse wirkt; thatsächlich fanden sowohl die Beobachtungen von Cohnheim und Lichtheim (wie wir gütiger mündlicher Mittheilung des Herrn Geheimraths Professor Lichtheim verdanken) wie auch unsere eigenen früheren ohne Anlegung von Fisteln statt. Da wir aber auch dann, wenn die andere Seite völlig intact belassen wurde, keinen freiwilligen Speichelfluss beobachteten, müssen wir die Frage nach den Ursachen des Eintretens oder Versagens desselben offen lassen.

Das Nichteintreten freiwilliger Absonderung hat den Vorzug, dass in unseren Versuchen der einzige Anstoss zum Ausfluss des Speichels in der Reizung des specifischen Nerven gegeben ist. Darum war es geboten, das Verhalten der Erregbarkeit der absondernden Zellen zu prüfen; es fragte sich, ob dieselbe beeinflusst würde erstens durch den allen Versuchen gemeinsamen Zustand der hydrämischen Plethora, zweitens durch die Eigenart des Stoffes, mit dem das Blut zur Erreichung jenes Zustandes beladen worden war. Diese Prüfung ist nur in einem sehr engen Umfange möglich; denn als Maass der Erregbarkeit muss man sich vorerst beschränken auf ein Theilstück der Drüsenthätigkeit, nämlich die Absonderungsgeschwindigkeit, d. h. also wesentlich auf die Menge Wassers, welches in der Zeiteinheit durch die Zelle gelassen wird. Die anderen Bestandtheile des Secretes bleiben hierbei unberücksichtigt, nicht etwa weil sie in keinem gesetzmässigen Abhängigkeitsverhältnisse von den Zuständen der Drüse ständen, sondern weil ihre Beziehungen zur Erregbarkeit der Drüsenzelle sich in keiner den Sachverhalt aufklärenden Weise formuliren lassen. In unseren Versuchen musste aus Gründen des Vergleiches die Reizstärke, soweit das möglich war, constant erhalten werden; hierdurch fiel das einfachste Mittel zur

Beurtheilung der Erregbarkeit der Zellen, welches in der Muskelphysiologie so gute Dienste thut, nämlich die Feststellung des Minimalreizes für gleiche Leistung, fort. In der Mehrzahl der Versuche beobachteten wir, dass bei constant erhaltener Reizstärke die Absonderungsgeschwindigkeit zum mindesten constant blieb, d. h. vor der intravenösen Injection wie nach derselben war die auf den gleichstarken Reiz ausfliessende Speichelmenge dieselbe. Die zur Erlangung des »Normalspeichels« vor der Injection gewählte Stromstärke war stets die geringste, welche gerade zum Speichelfluss ausreichte; so kamen wir in einigen Versuchen mit so schwachen Stromstärken wie 30 und 50 Stromeinheiten des nach Kronecker graduirten Schlittens aus. In drei von solchen Versuchen betrug die Zeitdauer, in welcher bei solch schwacher constanter Reizung nicht unerhebliche Mengen Speichels aus der Drüse gefördert wurden — nämlich 30, 48,3 und 49,5 ccm — nicht weniger als 80, 120 und 118 Minuten. Nach bisher vorliegenden Erfahrungen würde schwerlich unter solchen Bedingungen eine Constanz der Absonderungsgeschwindigkeit anders zu erzielen gewesen sein, als durch fortschreitende Erhöhung der Stromstärke des Reizes. Daher ziehen wir aus unseren Ergebnissen den Schluss, dass durch intravenöse Injection von Kochsalz, Harnstoff und Zucker die Erregbarkeit der Drüsenzelle, bezogen auf die Absonderungsgeschwindigkeit für Wasser, zunimmt. Der in nachfolgender Tabelle mitgetheilte Versuch zeigt aber in noch unmittelbarer Weise die Zunahme der Erregbarkeit nach intravenöser Injection hyperisotonischer Lösung.

Dieser Versuch unterscheidet sich von den eben besprochenen dadurch, dass constante Reizstärke sich nicht durchführen liess, da die Erregbarkeit schon während der Sammlung des Normalspeichels erheblich sank. Die erhöhte Empfänglichkeit der Drüsenzelle für den Reiz kommt dafür sehr deutlich dadurch zum Ausdruck, dass sofort nach der intravenösen Injection die Absonderungsgeschwindigkeit für einen selbst schwächeren Reiz als während der voraufgegangenen Minuten der Normalperiode bedeutend grösser geworden ist; dieser Zuwachs hält sich zehn Minuten lang. Es ist wahrscheinlich, dass die gesteigerte Erreg-

Tabelle I.

Zeit	Tropfenzahl	Zeit der Absonderung in Sec.	Reizstärke	Bemerkung
11 h bis 11 h 30'	24	60	30	
	18	60	30	
	8	60	30	
	4	60	30	
	4	60	30	
	1	60	30	
	2	60	40	
	2	60	50	
	3	60	50	
	....	..	...	
	5	30	100	
	$4^1/_2$	30	100	
	....	..	...	
	4	60	100	
11 h 36'	7	10	100	11 h 30'—34' Injection von 25 g Harnstoff in 60 cg Aqua = 2 g pro Kilo Thier.
	7	20	80	
	6	20	80	
	4	20	80	
	7	30	80	
	4	20	80	
	6	20	100	
	5	20	100	
11 h 43'	5	30	100	
» » 45'	5	30	100	
» » 47'	4	30	100	
» » 50'	8	20	400	
» » 54'	8	20	400	
» » 55'	4	20	200	
» » 56'	5	20	200	
» » 57'	$2^1/_2$	20	200	
» » 58'	6	20	300	
» » 59'	2	30	300	
12 »	2	30	300	
» » 1'	2	30	300	
» » 2'	2	20	300	
» » 14'	4	20	300	
» » 16'	3	10	400	
» » 20'	3	10	500	
» » 23'	2	10	300	
» » 34'	2	10	300	

barkeit der Drüsenzelle gerade in den ersten zehn Minuten nach der Injection auf die gleiche Art in den übrigen Versuchen sich hätte nachweisen lassen. Das, was wir hier über die Erregbarkeit der Drüsenzelle nach intravenöser Injection gefunden haben, deckt sich mit den auf anderem Wege gewonnenen Erfahrungen von Langley und Fletcher, welche sahen, dass die Absonderungsgeschwindigkeit für einen gegebenen Reiz wächst, wenn das Volum des Blutes in beträchtlicher Weise durch eine Kochsalzlösung von 0,2 bis 2 Procent vermehrt wird. Die gesteigerte Erregbarkeit unter den geschilderten Bedingungen lässt sich auch erweisen, wenn neben der Absonderungsgeschwindigkeit ein weiteres Moment berücksichtigt wird. Das ist die Thatsache, dass in einer Anzahl der Versuche die Gefrierpunktserniedrigung des Speichels zunimmt. In solchen Fällen, wo nach der intravenösen Injection diejenige des Blutes abnimmt, ist die Arbeitsleistung der Zellen zur Bereitung eines Speichels von grösserem osmotischen Drucke als vorher eine grössere. Mit Beziehung auf unsere Versuche können wir in diesem Falle sagen: Für einen gegebenen constanten Reiz wächst die Leistung der Drüsenzelle.

Es sei ausdrücklich hervorgehoben, dass die zuletzt erwähnte Betrachtungsweise für die Erregbarkeitsverhältnisse der specifischen Zellen nach intravenöser Injection nicht so allgemein gültig ist, wie die nur die Absonderungsgeschwindigkeit für Wasser betreffende; sie gilt überhaupt nur für intravenöse Zuckerinjectionen und nicht für die erste Periode nach der Injection, wo der osmotische Druck des Blutes höher ist als vorher. Die Steigerung der Absonderungsgeschwindigkeit auf einen gegebenen Reiz hin ist jedem der angewandten Stoffe sowohl dem Kochsalz, wie dem Zucker, wie auch der Harnstoffinjection gemeinsam, dürfte daher auch einer gemeinsamen Ursache ihre Entstehung verdanken, nämlich, wie schon Langley und Fletcher angeben, der Volumvermehrung des Blutes. Aber auch diese Erscheinung ist keine unbedingte, den drei Injectionsarten gleichartig anhaftende. Die Steigerung der Absonderungsgeschwindigkeit auf einen gegebenen Reiz hin oder die Erhöhung der Erregbarkeit der Drüsenzelle nach Injection concentrirter Koch-

salzlösung bleibt aus, wie Novi feststellte, sowie 100 Theile Serum 0,7 Chlor enthalten, da von dem Augenblicke an selbst die kräftigsten Reize auch nicht die geringste Menge Speichels hervorlockten. Auch unter Langley und Fletcher's Versuchen findet sich einer, wo während der Injection concentrirter Kochsalzlösung die Absonderungsgeschwindigkeit sank und dann die Drüse weder durch Pilocarpin noch durch Chlordareizung erregbar war. Hier haben wir also unzweifelhaft eine bejahende Auskunft auf die zweite oben von uns gestellte Frage, nämlich, ob die Erregbarkeit der absondernden Drüsenzellen auch abhängt von der Eigenart des Stoffes, welcher zur Herbeiführung hydrämischer Plethora injicirt wurde. Die weitere Erörterung dieser Frage geschieht besser nach der Kenntnissnahme der einzelnen Ergebnisse, welche nach der intravenösen Injection von Zucker, Harnstoff und Kochsalz ermittelt wurden.

Ueber die Zusammensetzung des Speichels nach intravenöser Injection.

Tabelle II.

Zeit	Speichelmenge in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Gefrierpunktserniedrigung	Reizstärke	Bemerkungen
		I. Hund 9 kg. Morphiumnarkose.			
11 h 5'—11 h 40'	14,6	1,29	— 0,420	50 Str.	
11 » 45'—12 » 15'	9,5	1,12	— 0,370	50 »	11 h 43'—45' 20 g Dextrose in 45 Aqua in die V. jugularis
12 » 15'—12 » 25'	3,0			100 »	
		II. Hund 12 kg.			
10 » 10'—10 » 38'	12,0	1,80	— 0,330	30	
10 » 45'—11 »	9,0	1,36	— 0,290	30	10 h 40'—44' 36 g Dextrose in 60 Aqua in die V. jugularis.
11 » 2'—11 » 30'	9,3	1,04	— 0,238	30	

Am einfachsten liegen die Verhältnisse nach intravenöser Injection einer concentrirten Zuckerlösung. Es nimmt, wie Tabelle II zeigt, der Procentgehalt an festen Substanzen und die Gefrierpunktserniedrigung stetig und nicht unbeträchtlich ab. Da, wie wir wissen, die in unseren Versuchen erzielte Zuckervermehrung im Blute das Verhalten der Speicheldrüsenzelle

gegenüber dem Zucker absolut nicht ändert, vielmehr die Zellen dem Zucker nach wie vor den Durchtritt verweigern, kommen hier etwaige Beziehungen zwischen Zuckerconcentration des Blutes und Vorgängen in der Drüsenzelle nicht in Betracht. Es liegt vielmehr der Fall vor, dass nur die hydrämische Plethora an sich einen Einfluss auf den Absonderungsprocess ausüben könnte. Von dieser Erwägung ausgehend, könnte man den Sachverhalt folgendermaassen ausdrücken: Der Umstand, dass die Drüse von einem Blute gespeist wird, welches wasserreicher als normal ist, bewirkt auf einen gegebenen Reiz hin die Absonderung eines an organischen Substanzen und besonders auch an Zahl der Moleküle ärmeren Secretes. Aus Versuch II, wo der Procentgehalt an festen Substanzen von 1,80 bis auf 1,04 sinkt, geht hervor, dass in diesem Fall derjenige von organischen Substanzen mit inbegriffen sein muss. Da Langley und Fletcher früher gefunden hatten, dass Injection von viel verdünnter Kochsalzlösung solche Folgen hatte, wie sie beschrieben wurden, kann das Ergebniss der Zuckerinjection, welche Volumvermehrung des Blutes und stärkere Durchströmung der Drüse mit Flüssigkeit bedingt, als das zu erwartende bezeichnet werden. Eine Erklärung ist hiermit freilich nicht gegeben. Es fragt sich vielmehr weshalb der nämliche Reiz bei so geringfügiger Aenderung der Blutzusammensetzung eine so wesentlich veränderte »Scheidekraft« der Zellen auslöst. Mit Novi wird diese Frage mit der Annahme beantwortet werden müssen, »dass die Eigenschaften der Flüssigkeiten, welche die Drüsenläppchen umspielen, auf die der Absonderung zu Grunde liegenden Bewegungen einen unmittelbaren Einfluss üben.« Tiefer in die Mechanik dieser Bewegungen einzudringen, sehen wir ebensowenig einen Weg als Novi; aber wir möchten darauf hinweisen, dass in diesem Wechselverhältniss zwischen Blutzusammensetzung und specifischen Secretionsvorgängen ein Beispiel functioneller chemischer Correlation vorliegt. Wenn das eine Mal ein Reizanstoss im Protoplasma Vorgänge auslöst, welche zu einer Auslese ganz bestimmter Stoffe in einem ganz bestimmten Verhältnisse aus dem Blute Veranlassung geben, das andere Mal genau derselbe Reiz-

anstoss während einer geringfügigen Veränderung der Blutzusammensetzung die Auswahl der Stoffe nach ganz anderem Verhältnisse geschehen macht, so muss das Protoplasma der specifischen Zelle selbst irgend eine Veränderung erlitten haben. Das Wesen derselben kennen wir nicht; aber wir ersehen aus dem Ablauf der Function, dass sich mit dieser Aenderung eine Anpassung an den geänderten Blutchemismus ausgebildet hat. Diese Anpassung dient derselben Aufgabe wie die geänderte Function der Nierenzelle unter den genau gleichen Bedingungen, nämlich der Entfernung des überflüssigen Wassers und der Regelung des osmotischen Druckes des Blutes.

Abweichend von den bisher ermittelten gestalten sich die Folgen, welche intravenöse Injection einer concentrirten Harnstofflösung für das durch Chordareizung ausgelöste Scheidevermögen der Drüsenzellen hat. Es offenbart sich das Walten zweier Faktoren, welche nach verschiedener Richtung hin die Zusammensetzung des Secretes und damit auch die Arbeitsleistung der Drüsenzellen beeinflussen; der eine ist die hydrämische Plethora und was damit zusammenhängt, der andere die Ausscheidung

Tabelle III.

Zeit	Speichelmenge in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Asche in %	Gefrierpunktserniedrigung	Reizstärke	Bemerkungen
			I. Hund $12^1/_2$ kg. 12 cg Morphium.			
11 h 0'—30'	9,0	1,19	0,542	— 0,230	30-100	11 h 30'-34' 25 g Harnstoff i. 60 Kochsalzlösung i. d. V. jug. = 2 pro Kilo Thier.
11 » 36'-12 h 4'	7,0	1,06	0,542	— 0,302	100-300	
12 » 6'—35'	8,2	1,39	0,545	— 0,280	3000	
			Die Einzelheiten betreffs der Reizstärke und der Absonderungsgeschwindigkeit sind in Tabelle I gegeben.			
			II. Hund 10 kg. Morphiumnarkose.			
12 h 0'—15'	9,7	1,52	0,570	— 0,280	50	
12 » 25'—40'	9,1	1,25	0,450	— 0,260	50	12 h 20'-24' 25 g Harnstoff in 60 Kochsalzlösung = 2,5 g pro Kilo Thier.
12 » 40'-1 h 11'	9,2	1,22	0,480	— 0,280	200	Constante Absonderungsgeschwindigk. wie vorher.
1 » 11'—38'	9,0	1,10	0,500	— 0,240	200	Const. Absonderungsgeschwindigkeit

der im Blute in ungewöhnlicher Concentration kreisenden Substanz. Der zuletzt genannte Faktor war ja einer der Gründe für die Wahl des Harnstoffs im Vergleiche zum Zucker. Die in Tabelle III mitgetheilten Versuche geben für das Gesagte beweisende Belege. Im Versuche I dieser Tabelle überwiegt mehr der Einfluss der Eigenart des injicirten Krystalloïds gegenüber der Zelle, im Versuch II eher derjenige der hydrämischen Plethora. In Versuch I wächst die Gefrierpunkterniedrigung ganz beträchtlich, trotz der Tendenz derselben zu sinken, welche wegen der Blutverdünnung als existirend anerkannt werden muss, und auch der Procentgehalt von festen Substanzen nimmt während der Dauer des Versuchs zu; in Versuch II hingegen bleibt die Gefrierpunktserniedrigung annähernd constant und der Procentgehalt an festen Substanzen zeigt eine im Beginn stärkere, dann nur ganz allmähliche Ahnahme. Da in beiden Versuchen für constante Absonderungsgeschwindigkeit gesorgt wurde, ist nach dieser Richtung hin jede Veranlassung zu Veränderungen beseitigt worden. Im ersten Versuche bleibt der Aschengehalt constant, im zweiten sinkt er; daraus wäre zu schliessen, dass die Zunahme der Gefrierpunktserniedrigung resp. deren Constanz auf der Mehrausscheidung eines organischen Bestandtheiles im Speichel, nämlich des Harnstoffs, beruhe. Immerhin bleibt die Constanz des Aschengehalts im ersten Versuche bemerkenswerth, da der procentische Salzgehalt des die Drüsen speisenden Blutes gleichzeitig abgenommen hat. Um den Besonderheiten der Harnstoffinjection noch etwas weiter nachzugehen, haben wir noch eine Reihe von Versuchen angestellt. Gelegentlich dieser Versuche ward gleichzeitig auch die Wirkung von Kochsalzinjectionen geprüft. Ehe die Mittheilung dieser combinirten Versuche erfolgt, mögen erst einige Angaben über Ergebnisse stattfinden, welche in zwei vorläufigen Experimenten mit blosser Kochsalzinjection gewonnen wurden.

(Siehe Tabelle auf S. 554.)

In diesen Vorversuchen kam es uns lediglich darauf an, neben den Erregbarkeitsverhältnissen den Gesammtgehalt des Speichels an festen Substanzen kennen zu lernen. Aus Novi's und

Tabelle IV.

Zeit	Speichelmenge in ccm	Procentgehalt an festen Substanz.	Asche in %	Reizstärke	Bemerkungen
		I. Hund 11 kg. 11 cg Morphium hydrochlor.			
4 h 10'—45'	1,6	1,05	0,34	50-1000	Ludwig'sche Elektroden. Der Reiz musste während dieser Periode fortwährend gesteigert werden.
4 h 54'—5 h 30'	2,6	1,36	0,53	1000	Injection von 8,25 g NaCl in 50 ccm Aqua in die V. jug.
5 h 45'—6 h	2,5	1,56	0,62	300	Die Elektroden werden anders gelagert. 5 h 40'—43' Injection von 8,5 g NaCl in 50 Aqua in die V. jug.
		II. Hund 9 1/4 kg. Morphiumnarkose.			
11 h 6'—30'	6,7	0,961		100	
11 h 34'—12 h	5,7	0,906		100	Injection von 7,4 g NaCl in 50 ccm Aqua in die V. jug.
12 h — 12 h 29'	2,6	0,891		100	Während dieser Periode Injection von 420 ccm 0,8 proc. Kochsalzlösung.

Langley und Fletcher's Versuchen ist die Zunahme des Salzgehaltes nach Infusion concentrirter Kochsalzlösung bekannt; in den letztgenannten ist aber auch Rücksicht auf den Gehalt an organischen Substanzen genommen worden, mit dem Ergebnisse, dass eine Zunahme eintreten, aber auch ausbleiben kann. Diese Zunahme tritt nach der Angabe der beiden Forscher dann ein, wenn durch die concentrirte Salzlösung das Secretionsvermögen der Zelle gelitten hat, und sie nehmen an, dass verminderte Blutversorgung der Drüse hieran schuld sei. Da weder in den obigen, noch in unseren späteren Versuchen (siehe Tabelle V) eine Schädigung des Secretionsvermögens stattfand, können wir nicht auf Grund eigener Erfahrung deren Einfluss auf die Absonderung der organischen Bestandtheile des Speichels beurtheilen. Aber wir haben in unserem ersten Versuche eine Vermehrung auch der organischen Bestandtheile des Speichels gefunden in einem Zustande unzweifelhaft erhöhten Secretionsvermögens der Drüse. Der Fall ist freilich ein vereinzelter, da er weder in dem zweiten, noch in drei weiteren Versuchen eintrat, beweist aber jedenfalls die Möglichkeit, dass der Einfluss des injicirten Salzes denjenigen der durch dasselbe erzeugten

Tabelle V.

Zeit	Speichelmenge in ccm	Procentgehalt an festen Substanzen	Organische Substanz %	Asche %	Gefrierpunktserniedrigung	Reizstärke	Bemerkungen
I. Hund 9 kg. 8 cg Morphium, kurze Zeit Aethernarkose.							
9 h 48' — 10 h	9,5	1,64	0,86	0,78	— 0,400	25	10 h 2'—5' Injection von 7,5 g NaCl in 60 Aq. in die V. jug.
10 » 5' — 11 »	9,2	1,06	0,54	0,52	— 0,255	25-600	Verstärkung des Reizes nothwendig, um constante Absonderungsgeschwindigkeit zu erzielen.
11 » 2' — 11 » 58'	9,2	0,91	0,40	0,51	— 0,265	600-800	10 h 17'—11 h 50' Allmähliche Injection von 8 g NaCl in 200 ccm Aqua.
12 » — 12 » 40'	8,9	1,64	0,92	0,72	— 0,445	100	Die bis dahin gebrauchten Ludwig'schen Elektroden mit Handelektroden vertauscht — 11 h 58'—12 h 3' 20 g Harnstoff in 50 Kochsalzlösung (0.8 proc.) in die V. jug.
II. Hund 12 kg. 12 cg Morphium.							
10 h — 10 h 15'	9,8	1,67	1,01	0,66	— 0,325	50	
10 » 25' — 10 » 45'	10,0	1,72	1,03	0,69	— 0,400	50	10 h 16'—21' 24 g Harnstoff in die V. jug.
10 » 50' — 11 » 2'	9,8	1,58	0,83	0,75	— 0,420	50	
11 » 25' — 11 » 37'	9,5	1,51	0,64	0,87	— 0,490	50	11 h 22'—25' 10 g NaCl in 60 Aqua in die V. jug.
11 » 39' — 12 »	9,2	1,08	0,33	0,75	— 0,420	50	
III. Hund 15 1/2 kg. 15 cg Morphium.							
10 h 2' — 10 h 20'	11,0	1,18	0,61	0,57	— 0,265	25	
10 » 25' — 10 » 43'	9,6	1,31	0,59	0,72	— 0,360	25	10 h 22'—24 1/2' 13 g NaCl in 50 Aqua in die V. jug.
10 » 50' — 11 » 7'	9,5	1,14	0,46	0,68	— 0,333	30	
11 » 15' — 11 » 36'	9,4	1,38	0,53	0,85	— 0,505	30	11 h 15'—18' 30 g Harnstoff in 70 Kochsalzlösung in die V. jug.
11 » 36' — 12 »	10,0	1,56	0,54	1,02	— 0,580	30	

hydrämischen Plethora vollkommen verdecken kann. Im zweiten Versuche nahm in zu erwartender Weise der Procentgehalt des Speichels an festen Substanzen ab, in zu erwartender Weise, weil die besonderen Wirkungen, welche dem Kochsalz als solchem zukommen, eher das Sinken als das Steigen des Procentgehaltes begünstigen. Einerseits ist das Wasseranziehungsvermögen des Kochsalzes im Blute ein besonders grosses, denn Lazarus-Barlow[1]) fand, dass Na-Cl, verglichen mit einer äquimolekularen Lösung von Zucker oder Harnstoff, ein tieferes Sinken des specifischen Gewichtes des Blutes erzeugte, worin sich eine specifische Wirkung des Kochsalzes neben der rein molekularen äussert. Andererseits aber zeigte Novi, dass die Steigerung des Chlorgehaltes im Speichel mit derjenigen im Serum nicht gleichen Schritt hielt, sondern sich in engem Spielraume bewegte — wiederum ein Merkzeichen specifisch physiologischer Eigenheiten des Kochsalzes.

Die in Tabelle V niedergelegten Versuche über die Folgen intravenöser Injection von Kochsalz und Harnstoff für die Speichelsecretion geben in noch genauerer Weise als die bisherigen Aufschluss, da die wichtigsten der zur Beurtheilung des Secretes und damit der Drüsenarbeit nothwendigen Faktoren, der Procentgehalt an festen Substanzen insgesammt, an organischen und Aschebestandtheilen, sowie schliesslich die Gefrierpunktserniedrigung ermittelt wurden, Bestimmungen, welche zum Theil erst durch ihre gegenseitige Ergänzung zu verlässlichen Ergebnissen führen. In allen drei Versuchen folgt auf die intravenöse Kochsalzinjection Sinken der organischen Substanzen im Speichel; im ersten Versuche, trotzdem abweichend von den anderen dauernd das Blut auf höheren Kochsalzgehalt gehalten wurde, sogar Sinken des Aschegehaltes und des osmotischen Druckes. In diesen Versuchen kommt also rein die Wirkung der hydrämischen Plethora zur Geltung, vermuthlich begünstigt durch einen individuell besonders ausgeprägten Widerstand der Drüsenzelle gegen den NaCl durchtritt. In den beiden anderen

1) W. S. Lazarus-Barlow, Contribution to the study of lymph-formation etc. Journ. of Physiol. 1895/96, Vol. XIX p. 418.

Versuchen geht das Steigen des Aschegehaltes und des osmotischen Druckes Hand in Hand, entsprechend der vermehrten Ausfuhr von Kochsalzmolekülen, beziehentlich dessen Jonen. Das Verhalten der Drüsenzelle gegenüber dem durch intravenöse Injection einer concentrirten Kochsalzlösung in seiner Zusammensetzung veränderten Blute lässt sich also dahin zusammenfassen, dass in der Regel die Drüsenzelle auf einen gegebenen Reiz hin eine vermehrte Wassermenge auf Kosten der organischen Bestandtheile dem Secrete zuführt und innerhalb gewisser Grenzen auch mehr Salzbestandtheile ergreift.

Hinsichtlich der Harnstoffinjectionen wiederholt sich in allen drei Versuchen mehr oder weniger ausgeprägt ein Steigen des Procentgehaltes der organischen Substanzen im Speichel. Da aus der Pathologie die Befähigung der Speichelzelle, Harnstoff auszuscheiden, bekannt ist, ist diese Steigerung dem Harnstoffgehalte des Speichels zuzuschreiben. Wir haben in zwei Fällen mit Hilfe der neuen Gottlieb-Schröder'schen Methode durch Darstellung der Harnstoffkrystalle aus dem Speichel[1]) den directen Nachweis zu führen gesucht, ein Mal mit positivem Erfolge, das andere Mal war die Identificirung der Krystallform nicht absolut sicher. Aber ausser der nicht unerwarteten Vermehrung der organischen Bestandtheile des Speichels tritt noch die weitere, merkwürdige Erscheinung hinzu, dass sowohl der osmotische Druck als auch der Aschegehalt des Speichels nicht unwesentlich anwächst. Ein Theil der Steigerung des osmotischen Druckes erklärt sich ungezwungen aus dem Vorhandensein von Harnstoffmolekülen im Secrete, aber ein Theil, vermuthlich kein geringer, ist auf Rechnung des Zuwachses an anorganischen Molekülen zu setzen. Es besteht also die Thatsache, dass intravenöse Injection von concentrirter Harnstofflösung in das Blut die Drüsenzelle veranlasst, auf einen gegebenen Reiz hin ein Secret zu bilden, welches an organischen und Salzmolekülen reicher ist und welches, was uns wesentlich erscheint, eine grössere Arbeit der Drüsenzelle

---

1) R. Gottlieb, Ueber die quantitative Bestimmung des Harnstoffs in den Geweben und der Harnstoffgehalt der Leber. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 42 S. 238.

zu seiner Bildung benöthigt. Wenn auch die Veränderung der Blutzusammensetzung die Aenderung in dem Secretionsvermögen auslöst, so ist sie doch keineswegs die unmittelbare Ursache hiervon. Die unmittelbare Ursache liegt vielmehr in der quantitativ geänderten Leistungsfähigkeit der specifischen Zelle bei constant erhaltenem Reize, wie das in diesem Falle wohl am klarsten aus dem Auftreten eines höheren Aschegehaltes hervorgeht. In den Verhältnissen der Blutzusammensetzung ist hierfür keine Veranlassung gegeben. Wir erklären uns die beobachtete Zusammensetzung des Secretes unter den obwaltenden Bedingungen durch die Annahme, dass die zwar nicht normale, aber doch physiologische Ausscheidung des Harnstoffs durch die Speichelzelle vermehrte Arbeit der Zelle bedingt, welche verknüpft ist mit einer Mehrausscheidung von Salzbestandtheilen. Worin die geänderte Mechanik des Auslesevermögens der Zelle besteht, kann ebensowenig gesagt werden, wie bei den früheren Gelegenheiten, und nur wiederholt werden, dass hier abermals ein Beispiel für das Anpassungsvermögen einer Function der Zelle an den geänderten Chemismus des Blutes sich offenbart. Die bekannte Correlation zwischen Niere und Speicheldrüse in Bezug auf den Harnstoff wird vermittelt durch Zustände des Blutes, ermöglicht aber durch Eigenschaften, welche der Speichelzelle latent innewohnen.

Unsere Versuche bestätigen zwei Hauptsätze der Secretionslehre, zu welchen Novi bei einer ähnlichen Untersuchung einst gelangte, erstens, dass die alleinige Ursache für den Uebergang der Stoffe in den eigenartigen Bewegungen der Drüse selbst zu suchen sei, zweitens, dass die Eigenschaften der Flüssigkeiten, welche die Drüsenläppchen umspülen, auf die der Absonderung zu Grunde liegenden Bewegungen einen unmittelbaren Einfluss üben. Durch den Vergleich der Einzelwirkungen des Zuckers, des Harnstoffs und des Kochsalzes auf den Secretionsvorgang tritt hierzu aber noch eine Erweiterung. Der Zucker wirkte nur als Erzeuger hydrämischer Plethora, Kochsalz daneben in wechselndem Verhältnisse als Abscheidungsproduct, Harnstoff schliesslich fast ganz als Erreger erhöhter Secretionsthätigkeit in jeder Beziehung. Man wird schwerlich umhin können, den Grund für das ver-

schiedene Verhalten in den chemischen Eigenschaften der betreffenden Substanzen und deren Beziehungen zur chemischen Eigenart der Drüsenzelle zu suchen, während Novi auf Grund seiner aus Kochsalzinjection gewonnenen Erfahrungen wegen der chemischen Trägheit des NaCl nur auf die physikalischen Eigenschaften zurückgreifen wollte. Das Verhalten der absondernden Zelle gegenüber den drei Stoffen ist vor Allem auch vom biologischen Standpunkt aus betrachtet bemerkenswerth: Zucker gegenüber fehlt die Reactionsfähigkeit, weil dem Zucker, als einem Nahrungsstoff, keine Aufgabe in dem Secrete zukommt. Gegenüber Kochsalz ist sie in beschränktem Maasse vorhanden, weil NaCl sowohl festgehalten als auch ausgeschieden werden muss. Harnstoff gegenüber ist sie stark ausgeprägt, weil derselbe ein blosses Abfallproduct ist, aber da für gewöhnlich die Speichelzelle dieser Abscheidung nicht dient, stellt die Absonderung besondere Anforderungen an die Leistung der Zelle. Es entspricht den herrschenden Anschauungen am meisten, die Bedingungen für dieses biologisch differente Verhalten in den chemischen Eigenschaften der Zelle ruhend zu erachten. Die letzteren verleihen wohl auch der Zelle das functionelle chemische Anpassungsvermögen (die «Correlation») an die jeweilig geänderte Zusammensetzung des Blutes.

Nach einer anderen Richtung hin gewähren die Ergebnisse der mitgetheilten Versuche einige Ausblicke. Sie lehren, dass die intravenöse Injection von Krystalloïden je nach der Stellung des Krystalloïds im Stoffwechsel einen durchaus verschiedenen Einfluss auf die specifischen Zellen hat. In dieser Arbeit ist das für ein drüsiges Organ gezeigt worden. Unzweifelhaft gilt das für andere Organe auch, woraus hervorgeht, dass auch alle Erscheinungen des intermediären Stoffwechsels, so z. B. die Lymphbildung, nicht unabhängig von den specifischen Einflüssen sich abspielen können.

